

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

**La endometriosis: formas de presentación y manejo.
Todo un mundo de posibilidades**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Luis Muñoz González

Directores

**José Manuel Hernández García
Jesús Salvador Jiménez López**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**LA ENDOMETRIOSIS: FORMAS DE
PRESENTACIÓN Y MANEJO.**

TODO UN MUNDO DE POSIBILIDADES

**Memoria para optar al grado de Doctor presentada
por:**

José Luis Muñoz González

Madrid 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**LA ENDOMETRIOSIS: FORMAS DE
PRESENTACIÓN Y MANEJO.**

TODO UN MUNDO DE POSIBILIDADES

**Memoria para optar al grado de Doctor presentada
por:**

José Luis Muñoz González

Bajo la dirección de los doctores

José Manuel Hernández García

Jesús Salvador Jiménez López

Madrid 2015



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	José Luis Muñoz González
Título de la Tesis	LA ENDOMETRIOSIS: FORMAS DE PRESENTACIÓN Y MANEJO. TODO UN MUNDO DE POSIBILIDADES
Facultad o Centro	Medicina. Universidad Complutense

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Jose Manuel Hernández García
Centro al que pertenece y dirección	Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Avda de Cordoba s/n, 2801 Madrid
D.N.I/Pasaporte	7741560J
e-mail	josemanuel.hernandez@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de una Tesis Doctoral en forma de compendio de publicaciones basada en 4 artículos publicados en revistas indexadas y con factor de impacto en el ámbito de nuestra especialidad (*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, BMC Women's Health, International Journal of Women's Health, Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*) relacionados entre sí entorno al diagnóstico, seguimiento, tratamiento y complicaciones inherentes a la presentación clínica de la endometriosis y sus consecuencias.

En el primero de ellos se pone de manifiesto como la endometriosis profunda presenta un origen multifactorial. Puede afectar tanto a órganos genitales como extragenitales; de estos últimos, los más frecuentemente involucrados son el intestino grueso y el tracto urinario. Como segundo punto destacado hace especial énfasis en la forma silente de la misma, puede ser diagnosticada cuando la afectación en este caso renal es irreversible. Pone de manifiesto la importancia que el diagnóstico precoz y la concienciación a todos los niveles de la asistencia sanitaria. En segundo lugar se hace especial mención a las consecuencias de una técnica

quirúrgica inadecuada como origen de la presentación de nódulos endometriósicos de presentación anómala, detallándose las medidas básicas en la prevención de los mismos.

Se hace además un metaanálisis detallado de las líneas de investigación en el tratamiento médico y las futuras dianas terapéuticas. Por último se hace una valoración de la repercusión en la calidad de vida de los tratamientos radicales sustentándose los mismos con la mejoría clínica, emocional y social de las pacientes.

En todos ellos el doctorando ha tenido un papel destacado en la elaboración y son un reflejo de una vida profesional dedicada a las pacientes afectas de endometriosis. La metodología ha sido seguida de forma sistemática para la consecución de los objetivos propuestos, basados en los hallazgos recogidos en los estudios realizados y avalados por el "peer review" de las revistas en que han sido publicadas. Los resultados refuerzan conceptos de importancia relevante como el esfuerzo continuado en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. El diagnóstico precoz, la instauración de campañas de formación de los profesionales de la salud. Así mismo se expresa la singular relevancia que tiene el tratamiento incluso radical en casos seleccionados en la mejoría de calidad de vida de las pacientes.

En resumen, las conclusiones de la presente Tesis responden a los objetivos planteados y pueden contribuir de forma importante a reforzar las pautas tanto de seguimiento como de tratamiento en los casos de endometriosis como enfermedad tanto en sus manifestaciones iniciales como en formas avanzadas.

Madrid, a 30 de Septiembre de 2015

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	<i>José Luis Muñoz González</i>
Título de la Tesis	LA ENDOMETRIOSIS: FORMAS DE PRESENTACIÓN Y MANEJO. TODO UN MUNDO DE POSIBILIDADES
Facultad o Centro	<i>Medicina. Universidad Complutense</i>

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	<i>Jesús Salvador Jiménez López</i>
Centro al que pertenece en la actualidad	<i>Unidad de Endometriosis. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 Octubre. Avd. Cordoba s.n. 28041. Madrid.</i>
D.N.I./Pasaporte	<i>24136262Q</i>
e-mail	<i>jjimenez.hdoc@salud.madrid.org</i>

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
Originalidad	<i>X</i>			
Definición Objetivos	<i>X</i>			
Metodología	<i>X</i>			
Relevancia Resultados	<i>X</i>			
Discusión / Conclusiones	<i>X</i>			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de una Tesis Doctoral en forma de compendio de publicaciones basada en 4 artículos publicados en revistas indexadas y con factor de impacto en el ámbito de nuestra especialidad (*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, BMC Women's Health, International Journal of Women's Health, Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*) relacionados entre sí entorno al diagnóstico, seguimiento, tratamiento y complicaciones inherentes a la presentación clínica de la endometriosis y sus consecuencias.

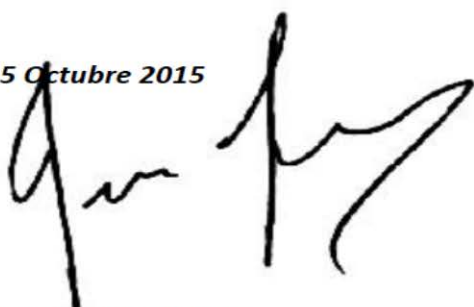
En el primero de ellos se pone de manifiesto como la endometriosis profunda presenta un origen multifactorial. Puede afectar tanto a órganos genitales como extragenitales; de estos últimos, los más frecuentemente involucrados son el intestino grueso y el tracto urinario. Como segundo punto destacado hace especial énfasis en la forma silente de la misma, puede ser diagnosticada cuando la afectación en este caso renal es irreversible. Pone de manifiesto la importancia que el diagnóstico precoz y la concienciación a todos los niveles de la asistencia sanitaria. En segundo lugar se hace especial mención a las consecuencias de una técnica quirúrgica inadecuada como origen de la presentación de nódulos endometriósicos de presentación anómala, detallándose las medidas básicas en la prevención de los mismos.

Se hace además un metaanálisis detallado de las líneas de investigación en el tratamiento médico y las futuras dianas terapéuticas. Por último se hace una valoración de la repercusión en la calidad de vida de los tratamientos radicales sustentándose los mismos con la mejoría clínica, emocional y social de las pacientes.

En todos ellos el doctorando ha tenido un papel destacado en la elaboración y son un reflejo de una vida profesional dedicada a las pacientes afectas de endometriosis. La metodología ha sido seguida de forma sistemática para la consecución de los objetivos propuestos, basados en los hallazgos recogidos en los estudios realizados y avalados por el "peer review" de las revistas en que han sido publicadas. Los resultados refuerzan conceptos de importancia relevante como el esfuerzo continuado en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. El diagnóstico precoz, la instauración de campañas de formación de los profesionales de la salud. Así mismo se expresa la singular relevancia que tiene el tratamiento incluso radical en casos seleccionados en la mejoría de calidad de vida de las pacientes.

En resumen, las conclusiones de la presente Tesis responden a los objetivos planteados y pueden contribuir de forma importante a reforzar las pautas tanto de seguimiento como de tratamiento en los casos de endometriosis como enfermedad tanto en sus manifestaciones iniciales como en formas avanzadas.

Madrid, a 5 Octubre 2015



Fdo.: Jesús S. Jiménez López

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

José Manuel Hernández García Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Y

Jesús Salvador Jiménez López Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección de la Unidad de Ginecología Oncológica y Endoscópica del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado: "La Endometriosis: formas de presentación y manejo. Todo un mundo de posibilidades" que presenta D. José Luis Muñoz González para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión y reúne los requisitos necesarios en cuanto a forma y contenido para ser expuesta y posteriormente defendida como Tesis Doctoral por Compendio de Publicaciones.

Y para que así conste firman el presente certificado en Madrid a treinta de Septiembre de dos mil quince.



José Manuel Hernández García



Jesús Salvador Jiménez López

PRESENTACIÓN

Esta Tesis ha sido estructurada según la normativa de la Tesis en la modalidad de compendio de publicaciones que ha sido aprobada por la Comisión del Doctorado de la Facultad de Medicina. La componen cuatro artículos relacionados y enmarcados en la temática de la Tesis, que han sido publicados (uno en fase de revisión), en revistas indexadas en bases de datos internacionales de reconocido prestigio:

1. José L. Muñoz, Jesús S. Jiménez, Álvaro Tejerizo, Gregorio López, José Duarte, Fernando Sánchez Bustos. *Rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and ureteral involvement with loss of renal function. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 162 (2012) 121–124

Estado: Publicado; Factor Impacto: 1,695 (Journal Citation Report); Calidad: 1^{er} Autor

2. Rocío Vellido-Cotelo, José L Muñoz-González, Maria R Oliver-Pérez, Cristina de la Hera-Lázaro, Cristina Almansa-González, Concepción Pérez-Sagaseta and Jesús S Jiménez-López. *Endometriosis node in Gynaecologic scars: A study of 17 patients and the diagnostic considerations in clinical experience in tertiary care center. BMC Women's Health* (2015) 15:13

Estado: Publicado; Factor Impacto: 1,505 (Journal Citation Report); Calidad: 2^o Autor

3. Leticia Muñoz-Hernando, José L Muñoz-Gonzalez, Laura Marqueta-Marques, Carmen Alvarez-Conejo, Álvaro Tejerizo-García, Gregorio López-Gonzalez, Emilia Villegas-Muñoz, Angel Martin-Jiménez, and Jesús S Jiménez-López, *Endometriosis: alternative methods of medical treatment. International Journal of Women's Health* 2015:7

Estado: Publicado; **Posición:** (Q1) SJR indicator; **Indexado:** Pubmed;
Calidad: 2º Autor

4. Cristina M De la Hera-Lazaro MD, José L. Muñoz-González MD, Rocío Vellido-Cotelo MD, Alvaro Díez-Álvarez MD, Leticia Muñoz-Hernando MD, Carmen Alvarez-Conejo MD, Reyes Oliver-Perez MD, Jesús S Jiménez-López MD, PhD. *Radical surgery for endometriosis: Analysis of quality of life and surgical procedure. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology.*

Estado: Artículo en fase de revisión; Factor Impacto: **1.59** (Journal Citation Report) Calidad: 2º Autor

**A mi mujer y a mis hijos,
y a mis padres, a los que tanto debo.**

AGRADECIMIENTOS

A todos los compañeros del Servicio, sobre todo a aquellos con los que comparto la actividad diaria.

A mi compañero Jesús S Jiménez, sin cuya ayuda, empuje y empeño, este trabajo no habría visto la luz.

Al Profesor José Manuel Hernández, por toda su ayuda y apoyo no sólo en la realización de este trabajo, sino durante los 27 años que le he tenido como Jefe.

INDICE:

1. Resumen.....	14
2. Introducción	25
2.1 Concepto	25
2.2 Epidemiología y Factores de Riesgo	26
2.3 Etiopatogenia Teorías	27
2.4 Etiopatogenia Factores implicados	29
2.4.1 Alteración de la Inmunidad	29
2.4.2 Factores Genéticos	30
2.4.3 Factores de crecimiento y angiogénesis	30
2.5 Anatomía Topográfica	30
2.6 Anatomía Patológica	31
2.7 Presentación clínica	33
2.7.1 La Dismenorrea y el Dolor Pélvico	34
2.7.2 La Dispareunia	35
2.7.3 Síntomas Intestinales y Urológicos	35
2.7.4 Esterilidad	35
2.7.5 Otros síntomas.....	36
2.8 Endometriosis Intestinal y del tabique rectovaginal	36
2.9 Evaluación diagnóstica	37
2.10 Diagnóstico	41
2.10.1 Diagnóstico Diferencial	41
2.11. Clasificación	42
2.12 Historia Natural y Evolución de la enfermedad	45
2.13 Tratamiento de la Endometriosis	46
2.13.1 Manejo Expectante	48
2.13.2 Tratamiento Analgésico Antiinflamatorio	48
2.13.3 Tratamiento Hormonal	48
2.13.4 Tratamiento quirúrgico	53
2.14 Impacto de la Endometriosis sobre la calidad de vida, psicológico y sexual	54
2.15 Impacto social y laboral de la Endometriosis sobre la vida familiar	55
3. Objetivos	56
4. Material y Métodos	57

5. Resúmenes de las publicaciones.....	62
5.1 Primera publicación: A1	
Endometriosis profunda infiltrante rectosigmoidea con participación ureteral y pérdida de función renal	62
5.1.1 Resumen	63
5.1.2. Discusión	66
5.1.3. Artículo original	71
5.2. Segunda publicación: A2	
Nódulos endometriósicos en cicatrices ginecológicas: Estudio de 17 pacientes, consideraciones para el diagnóstico, y experiencia clínica en un Centro de Atención Terciaria	75
5.2.1 Resumen	76
5.2.2 Discusión	78
5.2.3 Artículo Original	86
5.3. Endometriosis: métodos alternativos de tratamiento médico	96
5.3.1. Resumen	97
5.3.2. Discusión	101
5.3.3. Artículo original	111
5.4 Cuarta publicación: A4	
Cirugía Radical por Endometriosis. Análisis de Calidad de Vida y procedimiento quirúrgico	120
5.4.1. Resumen	121
5.4.2. Discusión	124
5.4.3. Artículo original.....	132
6. Conclusiones	149
7. Anexos	152
8. Bibliografía	161

1. RESUMEN

La Endometriosis. Formas de presentación y manejo. Todo un mundo de posibilidades.

Introducción:

La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma en localizaciones extrauterinas. Estos implantes endometriales ectópicos son generalmente ubicados en la pelvis, pero pueden ocurrir casi en cualquier parte del organismo.

Se trata de una enfermedad benigna estrógeno dependiente y de evolución crónica. Su etiopatogenia, permanece aún hoy en día no del todo aclarada, manejándose varias teorías que podrían explicar de diversas formas el mecanismo de aparición de los implantes de tejido endometrial más allá de su sitio habitual que es la cavidad endometrial, y que junto con diversos factores predisponentes, hacen que determinadas pacientes tengan más predisposición a padecer la enfermedad.

Como decimos en el título de nuestro trabajo, la Endometriosis puede manifestarse de muy diversas maneras, y aunque la sintomatología más frecuente, se manifiesta en forma de dismenorrea, dolor pélvico, los problemas reproductivos, no es raro encontrarnos desde pacientes totalmente asintomáticas hasta pacientes con gran sintomatología y gran deterioro de su calidad de vida junto con pacientes que cuya expresión clínica depende del órgano afectado.

Todo esto hace que el diagnóstico en ocasiones pueda pasar desapercibido, y que se produzcan retrasos en el mismo hasta de 8-10 años lo cual condiciona que cuando llegamos a saber lo que realmente le ocurre a la paciente, la enfermedad está en fase avanzada con secuelas a veces irreversibles.

En la misma línea de una amplia gama de posibilidades de expresión clínica se encuentra el hecho de que asimismo podemos encontrarnos una amplia variedad de opciones terapéuticas, de tal manera que la individualización es un concepto básico a la hora del abordaje terapéutico de nuestras pacientes.

En nuestro trabajo de tesis doctoral, presentamos cuatro trabajos en los que se abordan diversos aspectos relacionados con esta enfermedad y que vienen a demostrar por un lado las distintas formas de expresión, clínica y las diversas opciones terapéuticas, donde la investigación hoy en día va abriendo puertas a la esperanza de poder manejar en un futuro a nuestras pacientes con tratamientos no quirúrgicos, y donde a pesar de ello, a veces el deterioro de la calidad de vida es tan importante, que nos vemos obligados a soluciones quirúrgicas complejas con riesgo de complicaciones a pesar de ser realizadas por personal experto en el contexto de Unidades Multidisciplinarias.

Objetivos

Los objetivos de los trabajos que componen esta Tesis Doctoral, son:

A1: Exponer y analizar los factores que hacen que la endometriosis pueda llegar a manifestarse como una **enfermedad mutilante que produce daños irreversibles** a la paciente.

Definir e implementar las estrategias para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Implantación **guía de cuidados**.

A2: Analizar, cómo determinadas maniobras terapéuticas pueden favorecer la **aparición de implantes de la enfermedad de forma yatrógena** siendo esta otra forma distinta de expresión de la enfermedad, y cómo debemos introducir cambios en nuestra práctica clínica para evitar esta eventualidad.

A3: Actualización en las **nuevas medidas terapéuticas de tipo conservador** en el contexto de la Endometriosis como una enfermedad no sólo de carácter hormonal, sino también desde la perspectiva de una enfermedad en la que están implicados factores de tipo inflamatorio, neoangiogénico, inmunológico,...

A4: Analizar la repercusión que sobre la **calidad de vida** tiene la enfermedad endometriósica en sus variantes profundas, así como la respuesta a los **tratamientos quirúrgicos radicales**, de aquellas pacientes que no han respondido a otras medidas terapéuticas conservadoras.

Material y Métodos:

A1. Aprovechamos nuestra experiencia en un caso, en el que la enfermedad llega a producir daños irreversibles en una paciente con pérdida silenciosa de la función renal, y que requirió la realización de una Nefrectomía para exponer qué factores pueden llegar a condicionar esta evolución y qué medidas correctoras podemos introducir para evitarlo.

A2. Realizamos un estudio observacional retrospectivo en una cohorte de 17 pacientes con diagnóstico de nódulos endometriósicos en cicatrices de pared abdominal y episiotomía, analizando diversos parámetros poblacionales, clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

A3: Realizamos una búsqueda bibliográfica de artículos originales en inglés, relacionado con los nuevos tratamientos médicos de la endometriosis en los seres humanos, incluyendo artículos publicados en PubMed, Medline y la Cochrane Library. Los criterios de selección incluyeron ensayos clínicos aleatorios (ECA), ensayos observacionales, ensayos no aleatorios abiertos, y los informes de casos relacionados con los tratamientos médicos para la endometriosis. Se buscaron también Revisiones de la Cochrane.

A4. Realizamos un estudio retrospectivo de un total de 23 pacientes que han sido sometidas a cirugía radical por endometriosis, analizando la evolución de su calidad de vida tras la intervención, aplicando un test de calidad de vida, así como un estudio de la Escala Visual Analógica, 1 mes antes y 6 meses después de la intervención. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS, versión 17.0. También se analizan determinados aspectos de las cirugías.

Resultados

A1. Paciente diagnosticada de endometriosis profunda con afectación urológica por atrapamiento ureteral y pérdida silenciosa de la función renal, así como resección intestinal con anastomosis termino terminal, con buena evolución.

A2. Antecedente de cesárea 82.3% (14 casos), 2 casos episiotomía y 1 caso, incisión umbilical en una laparoscopia por endometriosis. El tiempo medio transcurrido entre la cirugía y el diagnóstico fue de 4,2 años

La presentación clínica habitual, fue el hallazgo de una masa palpable (82%), que aumenta de tamaño con la menstruación (47%) y que resulta dolorosa (41%). El tamaño medio de la tumoración fue de 2,5 cm (+/- 1,1cm). El diagnóstico se sospechó por la clínica, pero en la mayoría de los casos, se apoyó en una prueba de imagen (47%) siendo en el 75% de los casos una ecografía, en el 12,5% una resonancia magnética y en el 12,5% una TC.

El 52% de las pacientes aportó diagnóstico anatomopatológico previo a la cirugía mediante la realización de una PAAF.

El tratamiento realizado fue la extirpación del nódulo con margen de seguridad; En 5 de las 15 pacientes con nódulo en pared abdominal fue necesaria la resección del plano fascial adyacente a la lesión para dejar el margen de seguridad adecuado, precisando colocación de una malla para corregir el defecto en 4 de ellas.

A3. Análisis de todos y cada uno de los nuevos fármacos que se están ensayando para el tratamiento de la Endometriosis con sus resultados en cuanto a beneficio clínico, así como sus efectos secundarios.

A4. Características de las pacientes: Edad media 38,61 años (Rango 28-45). Un 30,4% eran nuligestas. Antes de la cirugía radical, los síntomas más frecuentes fueron la dismenorrea (78,3%) y la dispareunia (47,8%). (73.9%) de las pacientes habían sido sometidos a cirugías previas para la endometriosis, hasta 3 intervenciones en el 13% (3 casos).

Procedimiento quirúrgico y complicaciones: En todas las pacientes, 23 (100%), se realizó histerectomía total asociada a anexectomía bilateral en 22 (95 %) y unilateral en 1 (4,3%).

La vía de acceso fue la laparoscopia en 19 casos (82,6%), el resto precisó laparotomía.

La tasa de complicaciones fue del 30,4% (7) de las que 4 casos (17%) fueron complicaciones mayores (2 fistulas rectovaginales y 2 fistulas intestinales), que fueron resueltas posteriormente. No ocurrieron trastornos neurológicos.

Respuesta a los cuestionarios de calidad de vida:

Cuestionario EHP-5: La tasa de respuesta 100% tanto antes como 6 meses tras la cirugía.

Resultados: Importante descenso de las puntuaciones (puntuando sobre 4) en aspectos como: dispareunia (de 2.8 a 0.68), dolor (2.7 a 0.67), bienestar emocional (2.6 a 0,48),

Resultados Escala visual Analógica evolución tras la cirugía: de 8.6 a 1.5.

Todos resultados estadísticamente significativos.

Conclusiones

A1. La Endometriosis es una enfermedad que puede cursar de forma silente. Puede presentar diversas formas de expresión a veces muy desiguales entre las estructuras anatómicas afectadas, lo cual permite que la afectación de algún órgano pueda pasar desapercibida.

El análisis de nuestro trabajo pone de manifiesto todas estas características de la enfermedad, explica cómo pueden llegar a producirse lesiones en determinados órganos que cuando se llega al diagnóstico son ya irreversibles.

Medidas que mejoren la información y formación de los profesionales, así como la coordinación entre diversos estamentos del sistema sanitario, son premisas necesarias para poder diagnosticar esta enfermedad, antes de que produzca lesiones irreversibles.

A2. Todos aquellos procedimientos en los que el campo quirúrgico puede contaminarse con tejido endometrial, son susceptibles de complicarse con la aparición de nódulos endometriósicos en la cicatriz. La manipulación quirúrgica por nuestra parte, es responsable directa en gran medida de esta eventualidad.

La exhaustiva limpieza de la cavidad abdominal y de la pared después de aquellos procedimientos quirúrgicos en los que se haya manejado endometrio, el cierre del peritoneo parietal o el cambio del instrumental en el momento del cierre de la pared abdominal, son medidas preventivas útiles que debemos observar de forma obligada, para evitar la aparición de estos implantes.

A3. El metaanálisis realizado en el tercer trabajo concluimos que hay abiertas múltiples líneas de investigación basadas en otros aspectos de la etiopatogenia de la enfermedad como fármacos moduladores de los mecanismos de la inflamación, fármacos que inhiben la neoangiogénesis, mecanismo imprescindible para el crecimiento y desarrollo de los implantes endometriósicos. Sin embargo, hasta el momento actual todos ellos se encuentran en fase de investigación y no son útiles en la práctica diaria, si bien abren una puerta a la esperanza de futuro para el manejo de la endometriosis de forma conservadora.

A4. La endometriosis puede ocasionar un importante deterioro de la calidad de vida en algunas pacientes, sobre todo con endometriosis profunda. La cirugía Radical puede ser una buena opción terapéutica cuando con otras terapias conservadoras no se ha conseguido una buena calidad de vida para la paciente. Estas cirugías suelen revestir una importante complejidad y con alto riesgo de complicaciones, por eso deben ser llevadas a cabo por personal experto y en colaboración multidisciplinaria.

SUMMARY

Endometriosis. Ways of presentation and management. A world of possibilities.

Introduction:

Endometriosis is defined as the presence of endometrial glands and stromae extra-uterus. Ectopic endometrial implants are normally located in the pelvis although they can be found almost anywhere in the body.

It is an estrogen-dependent benign chronic disease. Its etiology is still uncertain and there are many theories that explain in many ways how these endometrial tissue implants appear on other places than the endometrial cavity (their original location) and that associated with many predisposing factors, make certain patients more likely to develop this disease.

As we say on the title of our dissertation, endometriosis may manifest in many ways and even though the most frequent symptoms are dysmenorrhea, pelvic pain and reproductive impairment, it is not odd to find patients on a range from asymptomatic to very symptomatic; having a great deterioration of their quality of life, as well as patients with symptoms dependent on the affected organ.

Due to this variety in clinical presentation, the disease may not be detected for a long time and diagnosis can be delayed up to 8 to 10 years, so when we know what is actually happening to the patient, it is already at an advanced stage, sometimes with irreversible sequelae.

Given that there is wide range of clinical manifestations, there are also many therapeutic options, so individualization of treatment is a key concept on our center in patient care.

On this dissertation, we present four studies that deepen on several aspects related to this disease and show the different clinical presentations and multiple therapeutic options on which investigation is opening new doors in hope of reaching in the future a non surgical treatment, knowing that as of today, deterioration of quality of life makes us resort to complex surgical treatments with high risk of complications even when performed by experts working in Multidisciplinary Care Divisions.

Objectives

Objectives of the studies that conform this Doctoral Thesis are:

A1: To present and analyze factors that make **endometriosis able to manifest as a mutilating disease** on the patient.

Define and implement strategies for early diagnosis. Implement a **care guideline**.

A2: Analyze how certain therapeutic options may **favour iatrogenic implants**, being this another expression of the disease and how we should make changes in our daily practice to prevent them.

A3: Update on **new therapeutic conservative measures** in the context of endometriosis being not only a hormone-dependent process but also an inflammatory, neoangiogenic, immunologic disease etc

A4: Analyze repercussion on the **quality of life** on profound endometriosis as well as response to **radical surgical treatment** in patients that did not respond to previous conservative measures.

Material and methods:

A1: We used up our experience on a case on which the disease made irreversible damage on a patient that silently lost renal function and underwent a nephrectomy, to expose what factors can condition this development and what measures can be taken into account to prevent it.

A2: We made a retrospective observational study on a cohort of 17 patients with the diagnosis of endometriosis nodules on scars on the abdominal wall and episiotomy, analyzing epidemiological, clinical, diagnostics and therapeutical parameters.

A3: We made a bibliographic research with original articles in English on new medical treatments for endometriosis on human beings, including articles published on PubMed, Medline and the Cochrane Library. Selection criteria matched randomized clinical trials, observational studies, open non-

randomized trials and case reports related to medical treatments for endometriosis. Cochrane Reviews were also researched.

A4: We made a retrospective study on 23 patients that underwent radical surgery due to profound endometriosis, analyzing progress on their quality of life after the intervention, using a quality of life questionnaire as well as a study with the Visual Analogue Scale, one month prior and 6 months after surgery. Statistical analysis was performed using SPSS, versión 17.0. Certain aspects of surgeries were also analyzed.

Results

A1: Patient diagnosed with profound endometriosis with urological affect by ureteral entrapment and silent loss of renal function as well as intestinal resection with termino-terminal anastomosis with good progress after surgery.

A2. History of a cesarean section 82.3% (14 cases), episiotomy (2 cases) and one case, umbilican incision on a laparoscopy for endometriosis. Mean time between surgery and diagnosis was 4.2 years.

Most frequent clinical presentation was finding of a palpable mass (82%), that grew with menstruation (47%) and was painful (41%). Mean size of the tumor was 2,5cm (+/- 1,1cm). Diagnosis was suspected due to clinical presentation although it was also supported by imaging tests (47%) being 75% an ultrasound, 12,5% an MRI and 12,5% a CT.

Anatomopathological diagnosis was required on 52% of our patients prior to surgery obtained by Fine Needle Aspiration Biopsy.

Treatment was excision of the nodule with a security margin. In 5 out of the 15 patients with nodule on the abdominal wall, resection of the fascial plane adjacent to the lesion in order to keep an adequate security margin was necessary, 4 of them required an abdominal mesh in order to correct the defect on the wall.

A3. Analysis of every one of the new drugs that are being tested for endometriosis treatment with their results on clinical benefits as well as their side effects.

A4. Patient characteristics: Mean age 38,61 years (range 28-45). 30,4% were nuligests. Before radical surgery, most frequent symptoms were

dysmenorrhea (78,3%) and dyspareunia (47,8%). (73,9%) of patients had been subjected to previous endometriosis surgeries and up to three interventions on 13% (3) cases.

Surgical procedure and complications: on all patients, 23 (100%) hysterectomy was performed associated to double anexectomy on 22 cases (95%) and unilateral anexotomy on one (4,3%).

Laparoscopic access was performed on 19 cases (82,6%) and the rest required laparotomy.

Complications rate was 39,4% (7) of which four cases (17%) were major complications (2 rectovaginal fistulas and 2 intestinal fistulas) that were resolved later on. There were no neurological side effects.

Response to quality of life questionnaires:

Questionnaire EHP-5: completion rate 100% before and 6 months after surgery.

Results: Significant decrease on ratings (rating up to 4) on aspects such as dyspareunia (from 2,8 to 0,68), pain (2,7 to 0,67), emotional well-being (2,6 to 0,48)

Results on Analogue Visual Scale evolution after surgery: from 8,6 to 1,5.

All of our results were statistically significant.

Conclusions

A1. Endometriosis is a disease that may develop silently, It can present in many clinical forms with great differences depending on the anatomical structures affected, allowing some organ affectation to go undetected.

Analysis in our work manifests all of these characteristics, explaining how lesions on certain organs can be diagnosed when they are already irreversible.

Measures that improve information and development of professionals as well as coordination between caregiving personnel are necessary premises to diagnose this disease before irreversible lesions are produced.

A2. All procedures where the surgical field can be contaminated by endometrial tissue, are susceptible to complication by implanting of endometriosis nodules on the scar. Surgical manipulation is directly responsible in a great way of this eventuality.

Exhaustive cleaning of the abdominal cavity and abdominal wall after surgical procedures on which there has been endometrial manipulation, closure of parietal peritoneum or chancing of surgical instruments at time of closing of the adominal wall are preventive meassures that we have to comply to in order to avoid onset of these implants.

A3. On the meta-analysis made on our third study we conclude that there are multiple lines of investigation based on other aspects of the physiopathology of the disease, modulating inflammatory response drugs, neoangiogenesis inhibition drugs, all essential mechanisms on the growth and developement of the endometriosis implants. However, up until today all of these are still on an invastigation phase and are not useful on our daily practice, even though they open a door to a future conservative management of endometriosis.

A4. Endometriosis may cause an important deterioration on the quality of life of patients, specially on profound endometriosis. Radical surgery can be a good therapeutic option when other conservative therapies have not been able to reach a patient's optimal quality of life. These surgeries can be very complex and are subject to a great risk of complications. This is why they have to be performed by experts on a multidisciplinary colaboration basis.

2. INTRODUCCIÓN:

2.1 CONCEPTO

La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma en localizaciones extrauterinas. Estos implantes endometriales ectópicos son generalmente ubicados en la pelvis, pero pueden ocurrir casi en cualquier parte del organismo.

La endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente benigna y de evolución crónica. Puede manifestarse con muchos síntomas molestos y debilitantes, como el dolor pélvico, dismenorrea severa, la dispareunia y la infertilidad, o puede ser asintomática, y descubrirse durante una laparoscopia o cirugía exploratoria por otro motivo, un estudio por esterilidad o una revisión ginecológica de rutina.

Se trata de una enfermedad de evolución progresiva y recurrente y a veces invalidante, sobre todo en las formas profundas.

A pesar de numerosos estudios, sigue siendo una enfermedad controvertida en la que persisten muchas dudas en cuanto a su incidencia y prevalencia, la patogénesis, historia natural y el tratamiento óptimo.

Es una enfermedad que implica un importante deterioro en la calidad de vida de algunas pacientes, con un retraso en el diagnóstico que puede superar los 10 años, y con una importante repercusión económica y social.

Recientemente, la Fundación para la Investigación Mundial de Endometriosis (WERF), ha demostrado que los costes derivados de las mujeres con endometriosis tratadas en centros de referencia son sustanciales, lo que resulta en una carga económica que es al menos comparable a la carga derivada de otras enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus. La carga social anual total de los síntomas de la endometriosis asociada para Europa se estima que entre 0,8 y 12,5 millones de euros, que se calculó teóricamente a partir de los costes medios anuales por mujer tratados en centros de referencia en toda Europa (1,2)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El crecimiento y el mantenimiento de los implantes de endometriosis dependen de la presencia de esteroides ováricos; en consecuencia, la endometriosis acontece en el período reproductivo: mujeres de 25 a 35 años (3,4). Es poco común en niñas y pre o post-menárquicas (5-7), y es raro en las mujeres postmenopáusicas que no hacen tratamiento hormonal sustitutivo.

La prevalencia de la endometriosis en la población general es desconocida; es muy difícil de determinar porque los síntomas son variados e inespecíficos, y además algunas mujeres son asintomáticas.

Las estimaciones de prevalencia basadas en la visualización de los órganos pélvicos incluyen (8-10):

- 1 por ciento de las mujeres que se someten a cirugía mayor por cualquier indicación ginecológica.
- 1 a 7 por ciento de las mujeres sometidas a la esterilización tubárica
- 12 a 32 por ciento de las mujeres en edad reproductiva que se someten a una laparoscopia para determinar la causa del dolor pélvico.
- 9 al 50 por ciento de las mujeres sometidas a laparoscopia para la infertilidad versus 6,7 por ciento de las mujeres sometidas a laparoscopia sin infertilidad.
- 50-70 por ciento de los adolescentes sometidos a laparoscopia para la evaluación del dolor pélvico crónico o una dismenorrea rebelde a tratamiento con Anticonceptivos orales.

Se sabe que situaciones como la multiparidad, la lactancia prolongada, y la menarquia tardía (después de los 14 años) (11) disminuyen el riesgo de padecer endometriosis, mientras que la nuliparidad, la menarquia precoz, menopausia tardía, los ciclos menstruales cortos, menstruaciones prolongadas, y las anomalías de Müllerianas que dificultan la salida del flujo menstrual, aumentan el riesgo (12). La endometriosis también parece estar frecuentemente asociada a un hábito corporal típico; se trata de pacientes altas, delgadas y con menor índice de masa corporal (3). La prevalencia parece ser menor en las mujeres negras e hispanas que en los caucásicos y asiáticos (10).

2.3 ETIOPATOGENIA TEORÍAS

La patogénesis de la endometriosis no se ha establecido definitivamente, y aun hoy en día no la conocemos con precisión. Las hipótesis que destacan son (13-17):

2.3.1 Teoría de la menstruación retrógrada (Sampson 1920)

Según esta teoría, la implantación de las células del endometrio derramado durante la menstruación son transportados a través de las trompas de Falopio (referido a la menstruación como retrógrada), facilitando de esta manera el acceso a la cavidad peritoneal y la implantación en estructuras pélvicas.

La menstruación retrógrada puede desempeñar un papel fisiopatológico en el desarrollo de la endometriosis. Y es así en las alteraciones anatómicas de la pelvis que aumentan el reflujo a través de las trompas de endometrio menstrual aumentando la probabilidad de desarrollar endometriosis de la mujer.

La evidencia que apoya esta hipótesis se deriva de la observación de una mayor incidencia de endometriosis en las niñas con obstrucciones de las vías genitales que impiden la expulsión de la menstruación por la vagina y, por tanto, aumentan la probabilidad de reflujo de trompas (18). Sin embargo, la incidencia de la menstruación retrógrada es similar en mujeres con y sin endometriosis. Por lo tanto, el desarrollo de la endometriosis debe estar relacionado con factores adicionales, tales como la cantidad de tejido endometrial que llega a la cavidad peritoneal o la capacidad del sistema inmunológico de la mujer para eliminar los residuos derivados del reflujo menstrual.

En las mujeres que van a desarrollar endometriosis, las células endometriales no son bien aclaradas por la respuesta inmune, originándose un proceso inflamatorio local; se adhieren a las células mesoteliales peritoneales invadiendo la matriz extracelular submesotelial, donde persisten y proliferan en la enfermedad macroscópica. Otros estudios han sugerido que existen anomalías funcionales en endometrio ectópico, tales como aumento de la producción local de estrógenos, el aumento de los receptores de estrógenos alfa y beta, la COX-2 up-regulation y bajos receptores de progesterona. La duración de la supervivencia celular, la inflamación, y la

diferenciación deficiente pueden ser alterados por estos mecanismos moleculares.

Mecanismo similar en su producción lo encontramos en la endometriosis que se desarrolla en las cicatrices quirúrgicas (episiotomía, laparotomía) se cree que se produce por la implantación de células endometriales en estas ubicaciones como resultado de una maniobra quirúrgica o durante el parto.

2.3.2 Teoría de la difusión vascular y linfática (16,17) propone que los implantes que aparecen en lugares fuera de la pelvis pueden explicarse por la emigración de las células endometriales o tejido a través de los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos.

2.3.3 Teoría metaplasia celómica (Donnez 1997). (16,17) Indica que el mesotelio peritoneal sufre una metaplasia formando estroma y glándulas de tipo endometrial típicas. Propone que la cavidad celómica (peritoneal) contiene células no diferenciadas o células capaces de diferenciarse en tejido endometrial. Esta teoría se basa en estudios embriológicos que demuestran que todos los órganos pélvicos, incluyendo el endometrio, se derivan de células que recubren la cavidad celómica.

2.3.4 Teoría de las Células Madre. (19, 20)

Varias líneas de investigación actuales abogan por el papel que las Células madre progenitoras endometriales pueden jugar en el origen y desarrollo de la Endometriosis en sus diversas formas.

Esta teoría explicaría el porqué pueden desarrollar endometriosis pacientes sin útero y hombres con Ca de próstata tratados con altas dosis de estrógenos.

2.3.5 Teoría de los restos Müllerianos: (16,17) Células residuales de la migración embrionaria de los conductos de Müller parecen tener capacidad de desarrollar lesiones endometriósicas bajo el estímulo de estrógenos durante la pubertad o en respuesta a moléculas que mimetizan estrógenos. (mayor incidencia de endometriosis en mujeres sometidas a la acción del Dietilestilbestrol durante el embarazo)..

Estas diferentes posibilidades en relación con la génesis de la endometriosis nos hace pensar que posiblemente el origen de esta enfermedad sea multifactorial, sobre la base de estas hipótesis, y con la influencia de diversos factores.

2.4 ETIOPATOGENIA FACTORES IMPLICADOS:

2.4.1 Alteración de la inmunidad

En las pacientes afectas hay pruebas de que la inmunidad humoral, y la inmunidad mediada por células están alteradas y pueden influir en la patogénesis de la endometriosis:

- La inmunidad celular deficiente puede dar lugar a una incapacidad para reconocer la presencia de tejido endometrial en lugares anormales (21).
- La actividad de las células Natural killer puede ser deficiente, lo que produciría como resultado una disminución en la respuesta frente a la citotoxicidad de endometrio autólogo (22).
- Se ha visto un aumento de la concentración de leucocitos y macrófagos en la cavidad peritoneal y el endometrio ectópico en pacientes con endometriosis (23,24). Estas células secretan citoquinas, por ejemplo, interleucina-1, 6, y 8; factores de necrosis tumoral y factores de crecimiento en el fluido peritoneal de mujeres con endometriosis. No está claro si este aumento de leucocitos es la causa o el efecto de los cambios asociados a la endometriosis.

Se postula que la secreción de varias citoquinas por los implantes de endometriosis y las células inflamatorias en la cavidad peritoneal conduce a la proliferación de los implantes, el reclutamiento de los capilares (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular), y la quimioatracción de los leucocitos a estos focos de inflamación peritoneal (25). El estrés oxidativo puede ser otro componente de la reacción inflamatoria (26).

Así, el sistema inmune puede desempeñar un papel en la determinación de quién desarrollará endometriosis, así como el alcance y la manifestación clínica de la enfermedad (27,28).

Es conocido que entre pacientes con Endometriosis se encuentran unas tasas más altas de enfermedades autoinmunes inflamatorias; el hipotiroidismo, la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, alergias y asma, en comparación con la población general [29]. Si esta asociación se confirma en estudios controlados, proporcionaría un apoyo a la teoría de la vigilancia inmunológica alterada en las mujeres que desarrollan endometriosis.

2.4.2 Factores genéticos:

Los factores genéticos probablemente influyen en la susceptibilidad de un individuo a la endometriosis (30-32). La posibilidad de una tendencia familiar para la endometriosis se ha reconocido desde hace varias décadas. Si una mujer tiene endometriosis, un pariente de primer grado tiene una probabilidad del 7 por ciento de desarrollar el trastorno en comparación con el 1 por ciento de las personas no relacionadas (33). La concordancia en los gemelos también se ha observado (30). Varios polimorfismos genéticos asociados con endometriosis han sido identificados, pero su papel en la etiología de la enfermedad no se ha demostrado (34-37).

2.4.3 Factores de crecimiento y de angiogénesis: (38,39)

Se han descrito diversos factores de crecimiento y de angiogénesis, que estarían muy probablemente implicados en el desarrollo de la enfermedad, combinados con los demás factores mencionados, y probablemente con algunos más aun hoy desconocidos.

Proceden de las células endometriósicas, macrófagos y líquido peritoneal, y actúan a través de su acción mitógena o estimulando la angiogénesis.

- Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)
- Factores transformadores de crecimiento alfa y beta (TGF).
- Factores de crecimiento de fibroblastos alfa y beta (FGF).
- Factores de crecimiento de los macrófagos (MDFG).
- Factor de crecimiento tumoral (TNF)

2.5 ANATOMIA TOPOGRAFICA:

Las localizaciones más comunes de los focos de endometriosis, en orden decreciente de frecuencia, son los ovarios, fondos de saco anterior y posterior, ligamentos anchos, ligamentos útero sacros, el útero, las trompas de Falopio, el rectosigma y el apéndice y los ligamentos redondos (40,41). Otros sitios menos comúnmente involucrados son la vagina, el cuello uterino, el tabique rectovaginal, ciego, íleon, canales inguinales, cicatrices abdominales o perineales, vejiga urinaria, uretra y ombligo [42]. En raras ocasiones, la endometriosis se ha informado en la mama, páncreas, hígado,

vesícula biliar, riñón, uretra, extremidades, vértebras, huesos, nervios periféricos, pulmón, bazo, el diafragma (43), y el sistema nervioso central. Podemos decir que podemos encontrarnos focos endometriósicos prácticamente en todos los órganos de nuestra anatomía.

Ocasionalmente, un implante endometriósico aparece en la pared abdominal anterior, por lo general en relación con la incisión quirúrgica de una cesárea [44-49], o en una episiotomía. En una revisión de la literatura que incluye 455 casos de implantes endometriósicos de pared abdominal se comprobó una asociación con un parto por cesárea o histerectomía en el 57 y el 11 por ciento de los casos, respectivamente, y el intervalo medio desde la cirugía índice de presentación fue de 3,6 años (49).

2.6 ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Desde el punto de vista macroscópico la Endometriosis puede presentarse de 3 formas:

1. Peritoneal
2. Quística
3. Profunda

El aspecto y tamaño de los implantes peritoneales son muy variables (50). Las focos de endometriosis peritoneal aparecen como parches sobreelevados, llamas, opacidades blanquecinas, manchas de color marrón amarillento y vesículas translúcidas o rojizas. La aparición de algunas lesiones azul / marrón ha sido descrito como "quemaduras de pólvora". La superficie peritoneal puede presentar cicatrices o fruncidos.. En raras ocasiones, endometriosis aparece como una masa poliploide, que puede imitar la apariencia de un tumor maligno. Adherencias fibrosas densas pueden estar presentes, y significar enfermedad grave. (Fig. 1).

La Endometriosis del ovario se puede presentar como implantes superficiales, o masas pélvicas compuestos de estructuras quísticas (endometriomas) que contienen sangre, y desechos menstruales. Ambos

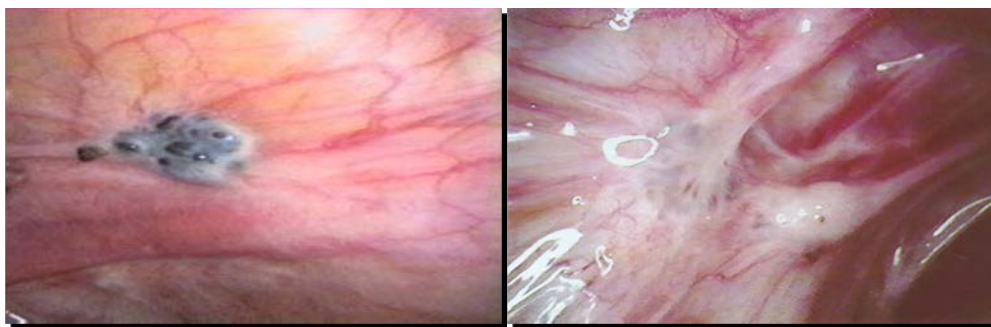


Fig 1.: Endometriosis peritoneal.

ovarios están involucrados en un tercio de los casos. En contraste con la mayoría de los quistes hemorrágicos y/o funcionales del ovario, los endometriomas suelen tener paredes gruesas y adherencias fibróticas, y por lo general están rellenos de un material líquido espeso de aspecto achocolatado y a menudo están firmemente adheridos a las estructuras adyacentes. (Fig. 2).



Fig 2.: Endometriosis quística

Los implantes de la endometriosis profunda, se definen como nódulos subperitoneales, mayores de 5 mm, y que podemos encontrarlos sobre todo en los ligamentos útero-sacos y tabique recto-vaginal. La pared del rectosigma puede estar afectada frecuentemente en estos casos; pueden estar afectados también, aunque con menos frecuencia estructuras del aparato urinario como vejiga o uréteres. Estos implantes pueden llegar a tener gran tamaño de tal forma que pueden provocar obstrucción intestinal y ureteral. Asimismo, no es infrecuente encontrarnos con nódulos azulados en los fondos de saco vaginales, duros y dolorosos al tacto y que corresponden a nódulos de endometriosis profunda del tabique rectovaginal con invasión vaginal y que suelen cursar con gran dispareumia. (Fig. 3).

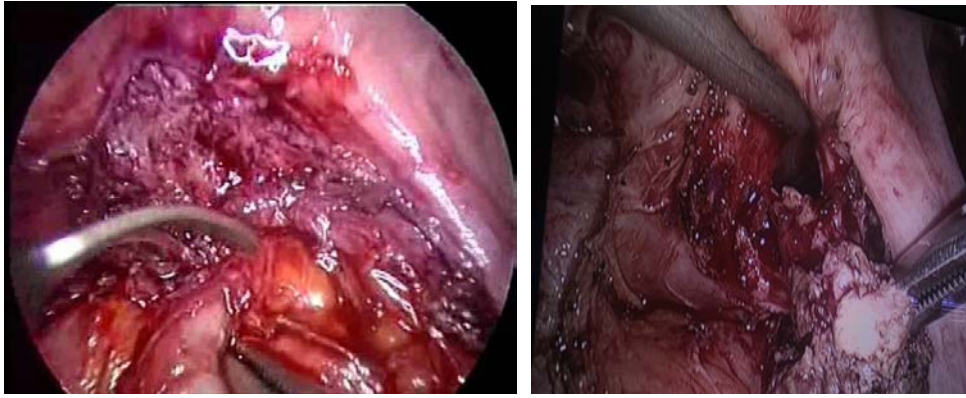


Fig 3.: Endometriosis profunda

El **aspecto microscópico** de tejido endometriósico es similar al del endometrio en la cavidad uterina; los dos componentes principales de ambos son glándulas endometriales y estroma (Fig. 4). A diferencia del endometrio, sin embargo, los implantes de endometriosis a menudo contienen tejido fibroso, sangre, quistes, e histiocitos pigmentados (51).

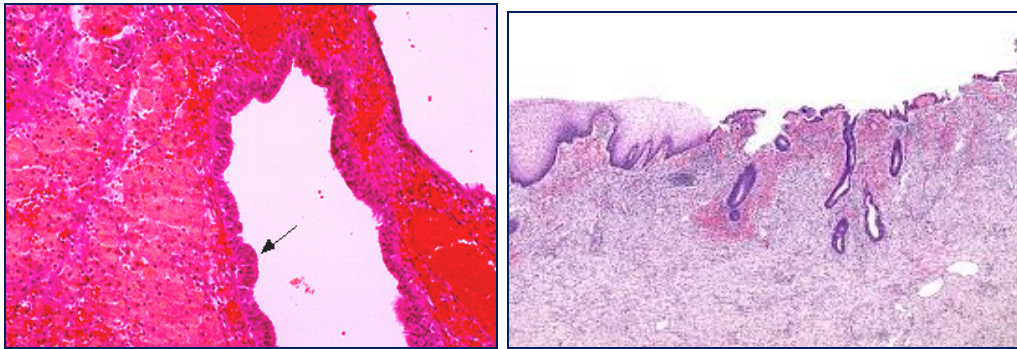


Fig 4. Patrón histológico de Endometriosis

Los endometriomas están revestidos por epitelio endometrial, estroma y glándulas en la mayor parte de su superficie interna, que los diferencia de los quistes ováricos hemorrágicos (52). Anormalidades epiteliales, tales como hiperplasia o atipia pueden estar presentes en el revestimiento del quiste; la importancia clínica de estos cambios no se ha determinado (53-57).

2.7 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas clásicos de la endometriosis son la dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia, y / o infertilidad, pero otros síntomas también pueden estar presentes (por ejemplo, síntomas intestinales o de la vejiga). Las

pacientes pueden presentar un síntoma o una combinación de síntomas. Las mujeres también pueden ser asintomáticas y la endometriosis puede ser diagnosticada incidentalmente, con la constatación de un endometrioma ovárico en prueba de imagen de rutina, o por hallazgo inesperado en el momento de la cirugía para otra indicación.

En un estudio de 940 mujeres con endometriosis, aproximadamente tres cuartas partes de las pacientes sintomáticas experimentaban dolor y/o dismenorrea (58). La frecuencia de los diferentes tipos de síntomas fueron: la dismenorrea (79 %), el dolor pélvico (69 %), la dispareunia (45%), molestias intestinales (36 %), dolor intestinal (29 %), infertilidad (26 %), masa ovárica / tumor (20 %), disuria (10 %) y otros problemas urinarios (6%).

Otros síntomas asociados con la endometriosis incluyen sangrado uterino anormal, dolor de espalda baja, o la fatiga crónica [58-60].

Más raros son otros síntomas derivados de la afectación de otras estructuras anatómicas como la endometriosis torácica o pulmonar, con neumotórax, hemoptisis catameniales, o síntomas neurológicos por afectación cerebral. (61-65)

A veces la endometriosis se asocia con otras enfermedades, por ejemplo, enfermedad inflamatoria pélvica, síndrome de cistitis / vejiga intersticial, síndrome del intestino irritable..., y esto, junto con el desconocimiento de la enfermedad por parte de muchos profesionales, puede dar lugar a importantes retrasos en el diagnóstico (65,66).

2.7.1 La dismenorrea y dolor pélvico:

La dismenorrea asociada a endometriosis es un dolor pélvico sordo o calambres que comienza típicamente uno o dos días antes de la menstruación y después persiste durante toda la menstruación y, a veces durante varios días después. El tiempo, y por supuesto el carácter del dolor son las mismas que para otras condiciones que causan la dismenorrea (dismenorrea secundaria, adenomiosis, los fibromas uterinos).

El dolor pélvico en mujeres con endometriosis es típicamente crónico. El dolor puede ser agudo o sordo y puede ser localizado y focal o bien un dolor pélvico difuso. La intensidad de los síntomas no siempre se correlaciona con

el grado de la enfermedad. (67-69). Esta paradoja se puede explicar por la hipótesis de que los síntomas están más relacionados con una reacción inflamatoria local que con el volumen de los implantes.

2.7.2 La Dispareunia

La dispareunia asociada con la endometriosis suele ser una dispareunia profunda. Este síntoma se caracteriza por una sensación de dolor en la pelvis durante el coito vaginal, en lugar de dolor en el introito o dolor superficial limitado a la vagina. Dispareunia profunda severa y defecación dolorosa durante la menstruación son sugestivos de enfermedad infiltrante profunda en el retrocervix y/o en el tabique recto-vaginal.

2.7.3 Síntomas Intestinales y Urológicos

La endometriosis del tracto urinario puede ser asintomática o presentarse en forma de urgencia urinaria, hematuria durante la menstruación, dolor suprapúbico en la micción, o retención urinaria [70]. La endometriosis ureteral también puede ser asintomática o asociada con dolor en el costado con cólicos o hematuria macroscópica.

A veces podemos asistir a una pérdida silenciosa de la función renal por atrapamiento ureteral asintomático (71).

Síntomas intestinales asociados a la endometriosis incluyen diarrea, estreñimiento, disquecia, y dolor abdominal. (72,73). La infiltración profunda con implantes de endometriosis en la pared posterior del fondo de saco y la participación rectovaginal típicamente se presentan con dispareunia y dolor a la defecación; (74,75). Se puede producir sangrado rectal, pero es raro.

Se han descrito cuadros de suboclusión e incluso obstrucción intestinal en pacientes con endometriosis.

2.7.4 Esterilidad

La esterilidad es el síntoma de presentación en aproximadamente una cuarta parte de las mujeres con endometriosis, como se señaló anteriormente (58).

Múltiples son los mecanismos por los que en las pacientes con endometriosis pueden tener dificultades para conseguir el embarazo.

Se plantea la hipótesis de que la endometriosis mínima / leve está asociada con la sobreproducción de prostaglandinas, metaloproteinasas, citocinas, quimiocinas (16), y que el proceso inflamatorio resultante perjudica al ovárico, trompas, y a la función endometrial, lo cual conduce a una foliculogénesis, fertilización, y / o la implantación defectuosas (76). También se ha habido de un cierto grado de resistencia a la progesterona en el endometrio de mujeres con endometriosis (77).

En las formas severas de la enfermedad, se pueden asociar estos factores, con alteraciones anatómicas que pueden dificultar desde la propia liberación del ovocito desde el ovario, hasta la fecundación y transporte por las trompas.

Diversas herramientas pueden utilizarse para ayudar a estas pacientes a conseguir el embarazo, desde la simple inducción de ovulación con Clomifeno hasta la FIV-ICSI, pasando por otras técnicas como la Inseminación Artificial.

A veces las pacientes pueden beneficiarse de la cirugía, cuando de esta manera eliminamos el tejido endometriósico de la pelvis.

Sin embargo, siempre deberemos tener en cuenta el impacto negativo que sobre la reserva ovárica pueden tener las cirugías sobre el ovario, sobre todo si son bilaterales y repetidas.78-80)

2.7.5 Otros síntomas:

Múltiples síntomas pueden aparecer, dependiendo de los sitios donde se implante a enfermedad, y que como ya hemos reflejado más arriba pueden ser prácticamente en cualquier sitio de nuestra economía.

2.8 ENDOMETRIOSIS INTESTINAL Y DEL TABIQUE RECTO-VAGINAL:

Mención aparte merece esta forma de endometriosis. Es la forma más frecuente de endometriosis profunda. Se estima que está presente entre el 5 y 12 por ciento de las mujeres con endometriosis (81). La afectación del intestino normalmente coexiste con la enfermedad en otros sitios. Por lo

tanto, la evaluación y la gestión de la enfermedad colorrectal deben tener plenamente en cuenta la distribución de las lesiones de endometriosis.

La distribución de las lesiones por orden de frecuencia es: [81-84]:

- Recto (13 a 53 por ciento).
- Colon sigmoide (18 a 47 a ciento).
- Apéndice (3 a 18 por ciento).
- Íleon u otro intestino delgado (de 2 a 5 por ciento).

Menos frecuentemente puede aparecer en otras localizaciones como colon transverso y estómago.

El grado de afectación puede oscilar entre pequeños nódulos que infiltran escasamente la pared intestinal, lo más frecuente, hasta grandes nódulos que la infiltran en profundidad, y estenosan la luz intestinal (85), o se extienden lateralmente al parametrio con la posibilidad de afectación ureteral (86).

Las mujeres con endometriosis rectovaginal o intestinal pueden presentar los síntomas clásicos de la endometriosis (dismenorrea, dispareunia y la infertilidad) y / o con síntomas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento,..); también pueden ser asintomáticas.

Puede asociarse a otros trastornos Gastrointestinales como la Enf. Infamatoria Intestinal, Colon irritable, Diverticulitis... entidades con las que habrá que hacer diagnóstico diferencial.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, la exploración ginecológica con tacto rectal, y con pruebas complementarias como la ecografía transvaginal o transrectal, RMN, Colonoscopia, Ecoendoscopia, Enema opaco, Urografía intravenosa....

La valoración y abordaje terapéutico de estas pacientes debe realizarse en Unidades especializadas multidisciplinarias.

2.9 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Un buen diagnóstico se basa en una buena anamnesis. La historia debe incluir preguntas acerca de la presencia y severidad de los síntomas de la

endometriosis (Dismenorrea, Dispareunia, Disquecia, Dolor crónico, problemas digestivos, urológicos,..etc.), así como tiempo de evolución, y progresión de los síntomas. El médico debe hacer preguntas sobre el impacto de los síntomas en la calidad de vida, y los deseos gestacionales, ya que esto ayuda a guiar las decisiones de tratamiento.

El examen físico es fundamental; una buena exploración ginecológica explorando los fondos de saco vaginales y un tacto vaginal combinado, nos puede dar mucha información. Además debe incluir un tacto rectal para explorar el tabique rectovaginal y evaluar los ligamentos útero-sacros, cuando la sintomatología nos haga sospechar afectación a ese nivel.

Los hallazgos físicos en mujeres con endometriosis son variables y dependen de la ubicación y el tamaño de los implantes (67). Con frecuencia no hay hallazgos anormales en el examen físico, lo cual nos tiene que orientar a buscar los implantes en situaciones a las que no tenemos acceso mediante la exploración física.

En el examen pélvico, el hallazgo más común es el dolor cuando se palpa el fondo de saco vaginal posterior. Otros hallazgos frecuentes son:

- El desplazamiento lateral del cuello del útero, probablemente debido a la participación asimétrica de un ligamento útero sacro o parametrio.
- Sensibilidad localizada en la parte posterior del saco de Douglas o ligamentos útero sacros.
- Nódulos sensibles palpables en la pared posterior del fondo de saco, ligamentos útero, o en el tabique rectovaginal.
- El engrosamiento y endurecimiento de los ligamentos útero sacros.
- Dolor con el movimiento del útero.
- El hallazgo de una masa anexial.
- Fijación de anejos o el útero en una posición retroversión.

En ocasiones, podemos encontrarnos con lesiones rojizas o azuladas a nivel de la pared posterior de la vagina y fondos de saco, duras y dolorosas al tacto, y que corresponden a focos endometriósicos del tabique rectovaginal que infiltran hasta ese nivel (fig. nº 5).



Fig. nº 5 Nódulo endometriósico en fondo de saco vaginal posterior.

Un examen de tórax debe realizarse en aquellos pacientes raros en los que se sospecha endometriosis torácica.

No hay pruebas de laboratorio que sean clínicamente útiles para diagnosticar la endometriosis.

Un área de investigación es la medición en suero del Ca 125. Las mujeres con endometriosis tienen a menudo valores elevados de este marcador tumoral (87,88). En un estudio, el 54% de las mujeres con endometriosis grado III o IV tenían unos niveles de Ca 125 mayores de 35 UI / ml (89). La frecuencia y el grado de elevación se ilustran en una serie de 685 mujeres sometidas a cirugía por endometriosis: la media sérica del Ca 125 en la etapa I, II, III y IV de la enfermedad fue 19, 40, 77 y 182 U / ml, respectivamente (87). Niveles más de 100 U / ml se asociaron principalmente con la presencia de adherencias extensas o endometriomas rotos. Por eso algunos autores propugnan que el conocimiento en un preoperatorio de una concentración elevada de CA 125 puede ser útil para la selección de las mujeres que están en alto riesgo de lesión intestinal debido a densas adherencias pélvicas. No todos los autores están de acuerdo en esta utilidad, y actualmente el valor del Ca 125 está muy cuestionado para su utilización en la endometriosis

Las concentraciones de Ca 125 también son también altas en mujeres con otros trastornos ginecológicos, como el carcinoma de ovario en particular, con el que habrá que hacer diagnóstico diferencial, a la hora de manejar masas anexiales.

Estudios de imagen

El ultrasonido es típicamente el primer estudio de imagen que realizamos. La ecografía rara vez es útil para diagnosticar o determinar la extensión de la endometriosis ya que no pueden visualizar los implantes peritoneales superficiales / ováricos o adherencias [90]. Sin embargo, la ecografía es muy útil en el diagnóstico de:

- El endometrioma ovárico. Se observa como una masa anexial y tiene un aspecto característico en la ecografía.
- Los nódulos rectovaginales o vesicales (91-94). Si se sospecha enfermedad rectal o de vejiga, el radiólogo debe ser informado, para que explore estas estructuras.
- La enfermedad ureteral puede manifestarse en forma de Hidronefrosis por obstrucción ureteral, a veces asintomática, generalmente unilateral, que puede resultar en la pérdida de la función renal de forma silenciosa (71,95).
- Otras patologías uterinas asociadas como miomas, pólipos endometriales,...

Si hay sospecha por la anamnesis, por la exploración física o por la ecografía de endometriosis profunda, debemos completar el estudio diagnóstico con otras pruebas de imagen para evaluar con más precisión el grado de afectación ureteral, vesical o intestinal. Estos estudios pueden ser resonancia magnética (MRI), TAC, Urografía Intravenosa, Enema Opaco, Renograma isotópico,....

Otros métodos de diagnóstico son los estudios endoscópicos Rectosigmoidoscopia, Cistoscopia.

La Laparoscopia es la herramienta principal en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la endometriosis.

La laparoscopia diagnóstica se realiza para confirmar el diagnóstico de la endometriosis (visualización directa de las lesiones y estudio histológico). Se debe realizar cuando se necesita un diagnóstico definitivo para planificar la terapia o cuando se requiere tratamiento quirúrgico. Pero no es necesaria su realización para iniciar el tratamiento médico en pacientes con sospecha fundada de endometriosis.

Aunque el diagnóstico de la endometriosis es histológico, el diagnóstico mediante inspección visual de las lesiones en la laparoscopia se considera

satisfactorio (59). Esta capacidad varía en función de la experiencia del cirujano (96-99).

La precisión del diagnóstico laparoscópico depende de la ubicación y el tipo de la lesión, la experiencia del operador, y si la enfermedad es leve o extensa. Múltiples estudios han demostrado que la biopsia y estudio histológico de las áreas sospechosas son importantes cuando el diagnóstico está en duda, ya que el diagnóstico visual por sí solo puede tener un error en un número considerable de casos (97).

La endometriosis también puede estar presente a pesar de la ausencia de lesiones aparentes. Podemos encontrar endometriosis hasta en un 6 % de biopsias de peritoneo aparentemente normal en mujeres sin lesiones en la inspección visual y hasta en un 11 a 25 por ciento de biopsias de peritoneo aparentemente normal en pacientes con endometriosis conocida (100,101). Sin embargo, no es una práctica estándar el realizar biopsias aleatorias durante la laparoscopia.

2.10 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la endometriosis se basa en la demostración histológica de glándulas y estroma endometrial en las lesiones, implantes o quistes sospechosos. Para ello es preciso cirugía en la gran mayoría de los casos. Sin embargo, no es necesario el diagnóstico histológico siempre para iniciar una actitud terapéutica en pacientes con sospecha fundada de endometriosis.

En algunos casos, un diagnóstico presuntivo de la endometriosis se hace en base a un modelo clásico de los síntomas y la exclusión de otras etiologías. El diagnóstico clínico es suficiente para iniciar la terapia que sea segura y bien tolerada, (por ejemplo, anticonceptivos orales).

2.10.1 Diagnóstico Diferencial

Debemos plantearnos el diagnóstico diferencial con una amplia variedad de trastornos que comparten una o más de las características clínicas de la endometriosis (Fig. nº 6).

- El dolor pélvico puede ser causado por muchas condiciones, incluyendo: embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica, la cistitis intersticial, adenomiosis, tumores de ovario, adherencias pélvicas, síndrome del intestino irritable, cáncer de colon, la enfermedad diverticular, y esplenosis

- La dismenorrea puede ser causado por algunas condiciones como:

- La adenomiosis uterina está estrechamente relacionado con endometriosis, pues consta de glándulas endometriales y estroma en el miometrio. Aunque adenomiosis y endometriosis, representan ambos trastornos del endometrio ectópico y pueden ser una causa de dolor pélvico, las dos enfermedades presentan datos diferenciales tanto en la exploración del útero, como en la clínica (sangrado uterino anormal es más común en la adenomiosis.

- Otra forma de dismenorrea es la dismenorrea primaria. Las mujeres con esta afección a menudo tienen antecedentes de menstruaciones dolorosas desde la menarquia.

- Leiomiomas uterinos están asociados con la dismenorrea en algunas mujeres. Esto es probablemente debido al flujo menstrual abundante y el paso de coágulos de sangre a través del cuello uterino.

- La infertilidad puede estar relacionada con muchos factores. Se requiere una evaluación completa, incluyendo la evaluación de la pareja masculina del paciente.

- Otro tipo de sintomatología Digestiva, Urológica o de otro origen puede plantear también diagnóstico diferencial con la endometriosis.

2.11 CLASIFICACIÓN –

Como hemos dicho al hablar de la Anatomía Patológica, existen tres formas básicas de presentación de la enfermedad:

1. Endometriosis peritoneal superficial (tipo I),
2. Endometriosis ovárica (tipo II) y
3. Endometriosis profunda (tipo III).

<i>Ginecológico cíclico</i>
Dismenorrea
Endometriosis
Síndrome premenstrual
Síndrome intermenstrual
<i>Dolor ginecológico no cíclico</i>
Enfermedad pélvica inflamatoria
Retroflexión uterina
Síndromes congestivos
Síndrome de restos ováricos
Dolor tras la esterilización quirúrgica
Dispareunia
Adherencias pélvicas
<i>Gastrointestinales</i>
Colón irritable
Enfermedad inflamatoria intestinal
Diverticulosis
Dolor neoplásico
Dolor no neoplásico del esfínter anal
Proctalgia fugax
Apendicitis
<i>Urológicas</i>
Síndrome uretral crónico
Cistitis intersticial
Prostatodinia
Vejiga irritable
<i>Músculo esqueléticas</i>
Fibromialgia
Miositis
Traumatismos
<i>Alteraciones Psiquiátricas y abuso sexual</i>
Depresión
Somatización
Hipocondriasis
Dependencia de drogas
Abuso sexual

Fig. 6. Diagnóstico Diferencial Endometriosis.

Esta puede ser una forma básica de clasificación de la enfermedad. Los tres tipos de lesiones tienen rasgos histológicos comunes como la presencia de estroma endometrial o células epiteliales, sangrado crónico, y signos de inflamación. La endometriosis







profunda suele asociar un grado de fibrosis muy superior al resto. Los tres tipos de lesión pueden hallarse por separado o en combinación, y el componente inflamatorio asociado puede estimular las terminaciones nerviosas pélvicas y por consiguiente causar dolor, alterar la función tubárica, disminuir la receptividad endometrial y alterar la calidad de los ovocitos y embriones. Asimismo, estas lesiones pueden causar adherencias que pueden obstruir las trompas de Falopio y causar infertilidad. Por tanto, la enfermedad puede abarcar desde pocas lesiones focales hasta grandes y extensas lesiones que convierten la endometriosis en una enfermedad sistémica crónica, compleja y grave en algunas pacientes.

La severidad de la enfermedad puede ser descrita de forma cuantitativa según el número y tamaño de las lesiones, aunque en general no existe correlación entre el tipo y severidad de los síntomas dolorosos. En cambio, la profundidad de la infiltración de los

Implantes si está relacionado con el grado e intensidad de la sintomatología.

En base a estos hallazgos se intenta clasificar a las pacientes con endometriosis en diversos grados con la finalidad de homogeneizar resultados y acordar conductas de manejo de la enfermedad.

La clasificación más conocida y utilizada es la de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) 1979 y revisado en 1996 para ayudar a predecir el éxito en lograr el embarazo después del tratamiento de la endometriosis (figura nº 7) (102).

STAGE I (MINIMAL)			EXAMPLES & GUIDELINES			STAGE II (MILD)			STAGE III (MODERATE)			
												
PERITONEUM	Superficial Endo	- 1-3cm	- 2	PERITONEUM	Deep Endo	- >3cm	- 6	PERITONEUM	Deep Endo	- >3cm	- 6	
R. OVARY	Superficial Endo	- < 1cm	- 1	R. OVARY	Superficial Endo	- < 1cm	- 1	CULDESAC	Partial Obliteration	-	- 4	
	Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1		Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1	L. OVARY	Partial Obliteration	-	- 4	
	TOTAL POINTS		- 4		L. OVARY	Superficial Endo	- < 1cm	- 1	Deep Endo	- 1-3cm	- 16	
						TOTAL POINTS	- 9			TOTAL POINTS	- 26	
STAGE III (MODERATE)			STAGE IV (SEVERE)			STAGE IV (SEVERE)			STAGE IV (SEVERE)			
												
PERITONEUM	Superficial Endo	- > 3cm	- 4	PERITONEUM	Superficial Endo	- > 3cm	- 4	PERITONEUM	Deep Endo	- >3cm	- 6	
R. TUBE	Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1	L. OVARY	Deep Endo	- 1-3cm	- 32**		CULDESAC	Complete Obliteration	- 40	
R. OVARY	Filmy Adhesions	- < 1/3	- 1		Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**		R. OVARY	Deep Endo	- 1-3cm	- 16
L. TUBE	Dense Adhesions	- < 1/3	- 16*	L. TUBE	Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**			Dense Adhesions	- < 1/3	- 4
L. OVARY	Deep Endo	- < 1 cm	- 4		Dense Adhesions	- < 1/3	- 8**		L. TUBE	Dense Adhesions	- > 2/3	- 16
	Dense Adhesions	- < 1/3	- 4			TOTAL POINTS	- 52		L. OVARY	Deep Endo	- 1-3cm	- 16
	TOTAL POINTS		- 30							Dense Adhesions	- > 2/3	- 16
											TOTAL POINTS	- 114

*Point assignment changed to 16

**Point assignment doubled

Fig. 7 Clasificación de la Endometriosis. AFS.

- Etapa I: enfermedad mínima se caracteriza por implantes aislados y sin adherencias significativas.
- Etapa II: leve endometriosis consiste en implantes superficiales de menos de 5 cm. en su conjunto, dispersos en el peritoneo y los ovarios. No hay adherencias significativas.
- Etapa III: enfermedad moderada exhibe múltiples implantes, tanto superficiales como invasivos. Puede haber adherencias peritubáricas y periovaricas.

- Etapa IV: enfermedad grave se caracteriza por múltiples implantes superficiales y profundas, incluyendo grandes endometriomas ováricos y adherencias densas.

El sistema ASRM asigna un puntaje basado en el tamaño, la profundidad y la ubicación de los implantes de endometriosis y adherencias asociadas. En general, el sistema clasifica como endometriosis mínima, leve, moderada o severa.

Sin embargo esta clasificación adolece del hecho de que no se correlaciona bien el grado con los síntomas del paciente. Tampoco parece haber una correlación con el pronóstico para la fertilidad, especialmente con enfermedad en estadio avanzado (103,104).

Debido a las limitaciones de esta clasificación se han propuesto otras clasificaciones, especialmente focalizadas en las diferentes localizaciones de endometriosis profunda que tampoco cumplen los criterios ideales de un sistema de clasificación. (Clasificación de Adamyan 1993, Koninckx 1992, en nuestro país la del HU La Paz, de Madrid).

De forma práctica y sencilla, y con la intención de poder establecer un pronóstico en cuanto a síntomas de dolor y progresión y gravedad de la enfermedad, así como diseñar la estrategia terapéutica, se ha propuesto clasificar la enfermedad en dos tipos en función de si tienen o no asociado algún nódulo de endometriosis profunda. Aquellas pacientes que presenten a la exploración y/o pruebas de imagen y/o cirugía, nódulos o signos francos de sospecha de endometriosis profunda deben ser diferenciadas claramente del resto de pacientes con ausencia de endometriosis profunda. El grupo de pacientes sin endometriosis profunda, que son más del 90%, suelen presentar síntomas menos severos y habitualmente no van a precisar de atención multidisciplinaria; mientras que las formas profundas si la van a necesitar.

2.12 HISTORIA NATURAL y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.

La evolución de la enfermedad es impredecible. En estudios en los que se realizó una laparoscopia de secum look, se comprobó que de 6 a 12 meses

después de una laparoscopia diagnóstica, de 29 a 45 por ciento de las mujeres no tratadas tuvieron progresión de la enfermedad, de 22 a 29 por ciento tenía una regresión, y la enfermedad se mantuvo estable en el 33 a 42 por ciento (105-107).

La evolución de la enfermedad, es imprevisible y a día de hoy no disponemos de herramientas fiables que nos permitan distinguir los casos que van a evolucionar mal y los que van a evolucionar bien.

Los síntomas de la endometriosis a menudo desaparecen o mejoran durante el embarazo; esto se ha atribuido a deciduización. Sin embargo, se han descrito complicaciones raras, incluyendo perforación intestinal [108], la rotura espontánea de un vaso sanguíneo con hemoperitoneo [109], y la apendicitis aguda (110). Los estudios epidemiológicos han reportado datos contradictorios con respecto a cualquier forma de asociación entre la endometriosis y diversas complicaciones obstétricas (111-116).

Por otra parte, la endometriosis parece estar asociado con algunos subtipos histológicos de cáncer de ovario epitelial (EOC), pero no con otros. Los subtipos más frecuentemente asociados son los Adenocarcinomas de células claras, el carcinoma endometriode y carcinoma seroso bajo grado (117).

La endometriosis asociada EOC parece desarrollarse en mujeres más jóvenes, infértiles y tienen un mejor pronóstico que la mayoría de los casos de cáncer de ovario (118,119).

2.13 TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

El tratamiento de la paciente con endometriosis es bastante complejo.

Hay una palabra que hay que tener en cuenta siempre a la hora de abordar el tratamiento de una paciente con endometriosis. Esta palabra es "Individualización".

Los objetivos del tratamiento en la endometriosis son:

1. Suprimir los síntomas (dolor pélvico)
2. Restaurar la fertilidad
3. Eliminar la endometriosis visible y
4. Evitar la progresión de la enfermedad

Las decisiones de tratamiento son individualizados, teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas, la extensión y localización de la enfermedad, si existe o no deseo de embarazo, la edad del paciente, los efectos secundarios de los medicamentos, las tasas de complicaciones quirúrgicas, y el coste.

La posibilidad de una alternativa médica al tratamiento de la endometriosis se fundamenta en que el endometrio ectópico responde a los esteroides ováricos de igual manera que el endometrio eutópico. Es decir, la endometriosis es hormonodependiente.

Por otra parte, existen una serie de procesos inflamatorios, neoangiogénicos,...etc, que implican dolor, y que hacen que diversos fármacos, AINES, Analgésicos, etc, sean fármacos que pueden resultar útiles en muchas ocasiones, de forma aislada o en combinación con el tratamiento hormonal.

Otras pacientes, en virtud de su escasa o nula sintomatología, escasos hallazgos anatómicos o edad, no precisarán ningún tratamiento, y solo serán subsidiarias de una vigilancia, por si en algún momento fuera necesaria alguna actitud terapéutica activa.

Por último tenemos la opción quirúrgica que incluiría desde la destrucción o la exéresis de pequeños implantes, hasta complejas cirugías que requieren un equipo multidisciplinario por afectación de aparato digestivo y/o urinario, pasando por el tratamiento quirúrgico del endometrioma.

Dado que la cirugía conlleva riesgos de complicaciones, la primera opción terapéutica debe ser una terapia médica, salvo en casos en que por obstrucción intestinal, atrapamiento ureteral o grandes endometriomas, haya que optar de entrada por la cirugía.

Las opciones de tratamiento por lo tanto incluyen:

- 1.- La conducta expectante.
- 2.- Tratamiento analgésico.
- 3.- Tratamiento médico hormonal
 - Los anticonceptivos orales con estrógeno-progesterona, en pauta cíclica o continua
 - Los Análogos de la GnRH.

- La progesterona, que se puede utilizar por vía oral, parenteral, intrauterina.
- Danazol.
- Inhibidores de la aromatasa
- Dienogest

4.- La Cirugía, que puede ser conservadora (conservar el útero y el tejido ovárico) o definitiva (extirpación del útero y los ovarios).

5.- La terapia de combinación en la que se da terapia médica antes y / o después de la cirugía.

2.13.1 Manejo expectante:

Tras el diagnóstico inicial, el manejo expectante se considera principalmente en dos grupos de pacientes: mujeres con pocos o ningún síntoma y mujeres perimenopáusicas. Aunque el alivio de los síntomas no es tan importante para ellas, estas pacientes pueden beneficiarse de la terapia para retardar la progresión de la enfermedad. (120).

2.13.2 Tratamiento Analgésico-Antiinflamatorio:

- **Analgésicos / antiinflamatorios:** paracetamol, ibuprofeno, desketoprofeno, metamizol, etc.
- **Antihiperalgésicos:** amitriptilina, duloxetina, gabapentina, ..etc.
- **Opioides:** morfina, fentanilo, metadona, etc.

En función de las necesidades, en algunos casos se deben cubrir ciertos aspectos tales como un apoyo psicológico y fisioterapéutico y un tratamiento intervencionista, donde los bloqueos nerviosos y la neuromodulación son los aspectos más importantes. En estos casos, la paciente debe ser manejada en Unidades del Dolor Especializadas.

2.13.3 Tratamiento Hormonal

A): Anticonceptivos Hormonales Combinados: Su mecanismo de acción es bloquear la función ovárica produciendo unos niveles hormonales más estables y una menor proliferación del tejido endometrial. Pueden ser

tomados de manera segura durante un largo plazo. La sintomatología retorna en la mayoría de las mujeres a los 6 meses.

Son una buena opción para las pacientes con poca clínica y que no desean gestación.

Efectos secundarios: Náuseas, hipertensión, tromboflebitis.

Los anticonceptivos orales son eficaces para el alivio de la dismenorrea (121), también pueden retardar la progresión de la enfermedad, pero la evidencia es contradictoria (121,122-124,125-129). El mecanismo terapéutico pretendido es decidualización y posterior atrofia del tejido endometrial, incluyendo el tejido endometrial ectópico.

Los anticonceptivos no orales (anillo, parche) también pueden ser eficaces, aunque no han sido ampliamente estudiados (130).

B): Danazol y Gestrinona: Suprimen la secreción de gonadotropinas, inhiben directamente la síntesis de esteroides e interactúan con los receptores endometriales de andrógenos y progesterona. Estos efectos provocan un ambiente estrogénico bajo y elevado en andrógenos que dificulta la proliferación de los focos de endometriosis y produce amenorrea. Los efectos colaterales de ambos fármacos incluyen: aumento de peso, acné, retención de líquido, alteraciones de la voz, sofocos, náuseas. Están contraindicados en el embarazo, en pacientes con alteraciones renales e hipertensión y fallo cardíaco congestivo. El danazol frena la pérdida ósea en mujeres en tratamiento con agonistas de la GnRH.

Danazol es eficaz en la resolución de los implantes en el tratamiento de las fases leves o moderadas de la enfermedad y más del 80 por ciento de los pacientes experimentan alivio o mejora de los síntomas de dolor dentro de los dos primeros meses de tratamiento [131-133].

Hoy en día son fármacos poco utilizados en el tratamiento de la endometriosis fundamentalmente por sus efectos secundarios.

C): Análogos de hormonas liberadoras de gonadotropina: Son Fármacos que actúan a nivel central bloqueando la producción de hormonas hipofisarias y por tanto provocando una menopausia artificial.

Se aconseja como tiempo máximo de tratamiento 6 meses para evitar sus efectos indeseables. La pérdida de masa ósea ocasionada por los

agonistas de la GnRH se puede evitar en gran medida con la terapia «add-back», es decir, estrógenos y progesterona o también tibolona.

Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que los agonistas de GnRH son más eficaces que el placebo y tan eficaces como otros tratamientos médicos para aliviar el dolor y reducir el tamaño de los implantes de endometriosis (134). Con la terapia add-back, los efectos secundarios suelen ser mejor tolerados. Al igual que otros tratamientos médicos, los agonistas de la GnRH no mejoran la fertilidad (135)..

D): Progesterona:

- D.1- Acetato de medroxyprogesterona, dihidrogesterona, noretisterona.

Producen una decidualización del tejido endometrial para luego causar atrofia, teniendo dos vías de acción:

a) Suprimir la función ovárica, gracias a la inhibición de la liberación de GnRH hipotalámica, lo que conduce a una anovulación.

b) Efecto directo sobre los implantes, habiéndose observado que el acetato de medroxyprogesterona (AM) ejerce efecto antiproliferativo importante en las células del estroma.

Los efectos adversos más frecuentes son: Alteraciones menstruales, náuseas, ganancia de peso, edemas, depresión.

En los ensayos aleatorios y estudios observacionales prospectivos, se ha demostrado que los progestágenos solos, en dosis adecuadas, son un tratamiento eficaz del dolor pélvico causado por la endometriosis: más del 80 por ciento de las mujeres tenía el alivio del dolor parcial o total de este tratamiento [131, 136-139].

Acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) se administra como una inyección (150 mg cada tres meses). Esta terapia ha sido tan eficaz como los análogos y el danazol en los ensayos aleatorios [138, 140, 141].

- D.2- Dispositivo intrauterino de Levonorgestrel (DIU LNG):

Hoy en día es una terapia altamente eficaz en la reducción de dolor asociado a la endometriosis. Incluso se ha referido la posibilidad de reducir el tamaño de los nódulos endometriósicos en las formas profundas de a enfermedad.

En aproximadamente un año de seguimiento, la mayoría de los ensayos encontró que el DIU-LNG dio lugar a una mejora significativa en comparación con las pruebas de pre-tratamiento o manejo expectante en las medidas de dolor pélvico crónico y dismenorrea, pero no de la dispareunia. El DIU-LNG fue igual o menos eficaz que los agonistas de GnRH en la prevención de la recurrencia del dolor pélvico crónico o dismenorrea después de la cirugía [142,143]. El DIU-LNG tiene pocos efectos secundarios sistémicos en comparación con otros métodos hormonales.

- **D.- Dienogest:**

Progesterona de 4ª generación derivada de la 19-Nortestosterona con una potente actividad progestacional sin efectos androgénicos sistémicos. Suprime la proliferación del tejido endometrial, disminuye la inflamación y alivia el dolor pélvico derivado de la endometriosis. También tiene acción a nivel local inhibiendo la Aromatasa y la producción de PG E2

Diversos estudios han demostrado la eficacia y la seguridad de dienogest frente a los Análogos de la GnRh, para el tratamiento del dolor asociado con endometriosis, y con menos efectos secundarios [144].

E): Inhibidores de la Aromatasa: Aunque no está aprobado para el tratamiento del dolor pélvico causado por la endometriosis, el uso de inhibidores de la aromatasa es un nuevo y prometedor enfoque terapéutico en la endometriosis [145]. Estos agentes parecen regular la formación local de estrógenos dentro de las lesiones de endometriosis por sí mismos, además de inhibir la producción de estrógeno en el ovario, [145]. En el tejido de endometriosis, la prostaglandina E2 estimula tanto la sobreexpresión y la actividad de la aromatasa, lo que resulta en la producción local de estrógenos a partir de andrógenos. El estrógeno, a su vez, induce la formación de prostaglandina E2 más, estableciendo así un ciclo de retroalimentación positiva dentro de la lesión (146). Estos fármacos actúan interrumpiendo este círculo vicioso.

Los dos agentes más ampliamente utilizados son anastrozol (1 mg) o letrozol (2,5 mg) al día

Es importante recordar que los inhibidores de la aromatasa causan pérdida ósea significativa con el uso prolongado y no se pueden utilizar como

agentes únicos en mujeres premenopáusicas, ya que estimulan la liberación de FSH y causan el desarrollo de quistes multi-folicular. Si estos agentes se utilizan para tratar el dolor causado por la endometriosis en esta población, deben ser prescritos en combinación con un agonista de GnRH, progesterona o anticonceptivos orales (147).

F): Nuevas alternativas terapéuticas:

Comentaremos más a fondo este tema al abordar el tercer trabajo publicado en el que tratamos del estudio de estos nuevos fármacos a los que las nuevas vías de investigación nos llevan.

- Antagonistas de la GnRH:

El principal mecanismo de acción de los antagonistas de la GnRH es la ocupación del receptor competitivo de los receptores de GnRH; pero, a diferencia de los agonistas, no estimulan la liberación de gonadotropina. Por lo tanto, se consigue una supresión inmediata y reversible de la secreción de gonadotropina. (148).

Elagolix es un antagonista de GnRH de acción corta oral que, a diferencia de los análogos de la GnRH inyectables, produce una supresión dosis dependiente, parcial en dosis bajas y total en dosis altas, de la hipófisis y las hormonas ováricas en las mujeres. (149).

Elagolix es una nueva estrategia potencial para lograr la supresión del dolor relacionado con la endometriosis, con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, se requieren estudios adicionales, más robustos, y en la actualidad no existe una fuerte evidencia sobre su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad (150).

- Moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM).

SPRMs se definen como una nueva clase de ligandos del receptor de progesterona, que exhiben actividad tanto agonista como antagonista de la progesterona, según en qué dosis y circunstancias. (151).

Mifepristona y Acetato de Ulipristal, están aceptados hoy en día para el manejo de otras patologías (Interrupción de embarazo y Miomas uterinos

(152-155), sin embargo su uso en el tratamiento de la endometriosis está en fase de experimentación.

- Antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α).

Una característica de tejido endometrial es la inflamación. Los niveles elevados de citoquinas inflamatorias agudas tales como la interleuquina-1 β , interleucina-6, y TNF (factor de necrosis tumoral) se detectan en el fluido peritoneal de mujeres con endometriosis, y probablemente mejoran la adherencia de fragmentos de tejido endometrial sobre la superficie peritoneal. (156-158). Una alternativa no hormonal en el tratamiento de la endometriosis podría modular la inflamación a través de los bloqueadores de TNF- α que se utilizan en la actualidad en procesos inflamatoria tales como la enfermedad de Crohn o la Artritis Reumatoide.

- Factores Antiangiogénicos.

La endometriosis se clasifica como una enfermedad angiogénica. La teoría de la menstruación retrógrada explica la patogénesis de la endometriosis debido a la menstruación retrógrada de tejido endometrial, rico en factores de crecimiento angiogénicos, que se implanta en el peritoneo. Varios estudios se concentran en compuestos antiangiogénicos como una terapia prometedora para la endometriosis. (159).

2.13.4 Tratamiento quirúrgico:

El abordaje quirúrgico de la endometriosis puede plantearse desde 2 puntos de vista: Tratamiento conservador o radical.

El tratamiento conservador, pretende eliminar todos los implantes de tejido endometriósico, respetando el aparato genital sano, con la finalidad aparte de mejoría clínica, preservar la fertilidad.

El tratamiento radical consiste en la extirpación completa del aparato genital (útero y ovarios) y se plantea cuando la paciente ha completado sus deseos genésicos y la finalidad principal es mejorar su calidad de vida.

La herramienta quirúrgica principal en la Endometriosis es la Laparoscopia.

Las intervenciones quirúrgicas relacionadas con la Endometriosis pueden tener diversos grados de complejidad, desde intervenciones sencillas consistentes en la extirpación de un endometrioma o algún pequeño implante endometriósico, hasta las intervenciones complejas relacionadas con la endometriosis profunda. Estas últimas deben ser realizadas en Unidades Multidisciplinarias compuestas por profesionales de diversas especialidades, familiarizados con la enfermedad y con la Laparoscopia.

Actualmente, las tendencias de tratamiento de la Endometriosis con de entrada conservadoras, intentando manejar a la paciente con tratamiento médico. El tratamiento quirúrgico se plantea, cuando el tratamiento médico ha fracasado, o en otras circunstancias como grandes endometriomas, obstrucción intestinal o ureteral.

2.14 IMPACTO DE LA ENDOMETRIOSIS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA, PSICOLÓGICO Y SEXUAL.

El impacto que la enfermedad puede tener sobre la calidad de vida de las pacientes afectadas es muy variable, pues como ya hemos comentado las formas de presentación son asimismo muy diversas, habiendo pacientes con muy escasa o nula sintomatología y otras con una gran afectación clínica (160). Son pues este grupo de pacientes, que muy frecuentemente corresponde a pacientes con endometriosis profundas las que ven mermada más frecuentemente su calidad de vida, hasta el punto de tras haber fracasado múltiples intentos de terapia conservadora, nos vemos obligados a realizar una cirugía radical (Histerectomía + Doble anexectomía), para intentar que la paciente recupere calidad de vida. Más a fondo comentaremos este tema a propósito de un trabajo en vías de publicación.

Es obligado explorar en estas pacientes aspectos como la tendencia a la ansiedad o depresión, como consecuencia de impacto de la enfermedad en su vida, y en muchos casos se requieren diversos tipos de terapias en este sentido (161).

Existen cuestionarios para evaluar la calidad de vida así como aspectos como la ansiedad y depresión que conviene utilizar en estas pacientes, no sólo para valorar el impacto de la enfermedad sino también la respuesta a los diversos tratamientos.

Por otra parte, La frecuencia de dispareunia en mujeres con endometriosis es considerable, con resultados adversos sobre las relaciones sexuales, provocando situaciones que pueden llegar incluso a una vida sexual inactiva.

2.15 IMPACTO SOBRE LA VIDA FAMILIAR SOCIAL Y LABORAL

La Endometriosis como otras enfermedades de curso crónico y en una proporción reducida de casos puede alterar la capacidad de trabajo, las relaciones sociales y la vida familiar, en función de los síntomas presentes. La presencia de dolor pélvico crónico afecta a la habilidad personal de desarrollar determinadas tareas sociales así como la relación con otras personas, altera la autopercepción de salud y de forma global el sentimiento de bienestar.

En un estudio multicéntrico publicado en el año 2012, y que incluía a 909 pacientes se analizaron entre otros aspectos, los costes laborales . Los costes calculados por pérdida de productividad fueron de 6.298 € por cada mujer. Estos datos son similares a los datos referentes a otras enfermedades crónicas como la Diabetes, la Enfermedad de Croan y la Artritis Reumatoide (162).

Todos estos aspectos han supuesto una importante repercusión a nivel social, y la aparición de diversas asociaciones de afectadas, que han venido a hacer presión a diversos niveles fruto de lo cual se han producido diversas iniciativas a nivel ministerial como la elaboración de una Guía de Atención a Mujeres con Endometriosis, o la aparición de diversos tipos de ayudas oficiales para afectadas por la enfermedad.

3. OBJETIVOS

La endometriosis es una enfermedad enigmática de la que aún hoy seguimos desconociendo muchos aspectos acerca de su origen, que puede tener formas de presentación muy dispares entre unas pacientes y otras, y en base a todas estas circunstancias, las formas de manejo también componen un amplio abanico de posibilidades, en donde la Individualización es un concepto clave para poder conseguir nuestro objetivo que no es otro que la mejoría clínica de la paciente, su futuro reproductor y mejorar sus condiciones y calidad de vida.

Los objetivos que nos planteamos en este proyecto de Tesis Doctoral apoyado sobre la base de **3 trabajos publicados y otro en fase de Revisión**, son:

- 1- Exponer y analizar los factores que hacen que la endometriosis pueda llegar a manifestarse como una **enfermedad mutilante que produce daños irreversibles** en la paciente.
- 2- Definir e implementar las estrategias para el diagnostico precoz de la enfermedad. Implantación **guía de cuidados**.
- 3- Analizar cómo determinadas actuaciones terapéuticas pueden favorecer de forma iatrogénica la aparición de focos ectópicos de la enfermedad en diversas localizaciones de nuestra anatomía.
- 4- Demostrar que la introducción en la práctica clínica de medidas preventivas, disminuye la incidencia de aparición de focos ectópicos en cicatrices.
- 5- Actualización y exposición de las **nuevas perspectivas de manejo terapéutico conservador** en el contexto de la Endometriosis como enfermedad con carácter no sólo hormonodependiente, sino que además tiene componentes de tipo inflamatorio, neoangiogénico,...
- 6- Analizar la repercusión que sobre la **calidad de vida** tiene la enfermedad endometriósica en sus variantes profundas.
- 7- Evaluar el efecto del **tratamiento quirúrgico radical** sobre aquellas pacientes que no han respondido de forma satisfactoria a los diferentes tratamientos médicos o quirúrgicos conservadores.

- 8- Tratamiento quirúrgico radical en pacientes con endometriosis profunda, técnica quirúrgica, resultados y complicaciones
- 9- Exponer cómo la toma de **decisiones terapéuticas** influye en la calidad de vida de la paciente afecta de endometriosis.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Describimos a continuación el medio en el que desarrollamos nuestra labor de atención a pacientes con Endometriosis, así como nuestra forma de trabajo. A partir de ahí, surgen 4 trabajos tres ya publicados y otro en fase de revisión en revistas de impacto.

Nuestra Unidad de Endometriosis se encuadra dentro del organigrama de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre.

El Hospital 12 de octubre, se encuentra en la zona sur de Madrid. Es el centro sanitario especializado de referencia para la zona sur de esta región y también lo es para otros distritos madrileños y otras comunidades autónomas. Es uno de los hospitales más grandes de España en cuanto a superficie y número de camas y es capaz de resolver la mayoría de los problemas de salud de los pacientes, ya que cuenta con prácticamente todas las especialidades médicas y quirúrgicas y con unos servicios centrales con equipamiento tecnológico de vanguardia.

El Hospital acoge múltiples Unidades de gran calidad en muchas Especialidades, considerándose en muchos casos, Unidades de Referencia Nacional.

La población asignada y que corresponde a su Área de referencia está constituida por un total de 450.000 habitantes donde los grupos de edad más importantes están entre los 30 y los 50 años, siendo ligeramente superior la población femenina.

Se trata de un Área con un alto índice de población extranjera, en torno al 20%, aunque esta cifra ha sufrido un descenso en los últimos años y debido a la crisis económica.

También, como hemos señalado más arriba, el Hospital está abierto a la asistencia de pacientes procedentes de otras Áreas de Referencia de la

Comunidad de Madrid a través de la Ley de Libre Elección de Médico, y también a pacientes procedentes de otras comunidades Autónomas.

El nivel de renta es el menor de todas las Áreas Sanitarias. Mientras que la población de nuestra zona de referencia, antigua Área 11, tiene una renta que se sitúa en el rango entre 9300 y 10200 euros (en capacidad de compra), el resto de Áreas se sitúan por encima de los 11300 euros y muchas de ellas (Áreas 2, 5, 6, 7 y 9) por encima de los 12700 euros. Esto, a efectos prácticos y desde el punto de vista sanitario, puede traducirse, entre otras cosas, en una menor dispersión de nuestra población de referencia hacia el sector sanitario privado.

Según diversas encuestas de población, los distritos pertenecientes a nuestra zona asignada, presentan un perfil sociocultural inferior al del conjunto de la CAM.

También, la población de nuestra área de referencia sufre altas cifras de desempleo, según datos del IME, los 3 distritos acumulan el 20.6% de todos los parados de la Capital.

En este entorno se encuadra nuestro Servicio y por lo tanto nuestra Unidad de Endometriosis.

Nuestro proyecto tiene como objetivo ofrecer una asistencia sanitaria de calidad a las mujeres con endometriosis a través de una serie de recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible y el establecimiento de un sistema de organización favorable a las mismas.

Nuestro grupo de Trabajo de Endometriosis está constituido además de por Ginecólogos expertos en el manejo de la enfermedad, por Cirujanos, Urólogos, Expertos en Medicina de la Reproducción, Radiólogos, Especialistas en Endoscopia Digestiva, Psicólogo, Unidad del Dolor así como miembros de Atención Primaria.

La dinámica de trabajo supone 2 consultas monográficas a la semana. En cada consulta son atendidas un total de 18 pacientes (6 Nuevas y 12 revisiones). Cuando la paciente es sospechosa de presentar afectación de otros órganos distintos al aparato genital, realizamos consulta multidisciplinaria con los Especialistas correspondientes.

En Reuniones periódicas, discutimos los casos más complejos tomando decisiones multidisciplinarias en cuanto al manejo de estas pacientes, una gran parte de ellas procedentes de otras áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid y de otras Comunidades Autónomas.

Contamos con el apoyo para el diagnóstico de las pacientes no sólo de ecografistas expertos en la valoración de pacientes con Sospecha de Endometriosis, sino también con Radiólogos entrenados para la valoración de estas pacientes, sobre todo cuando sospechamos formas avanzadas de la enfermedad, y Endoscopistas Digestivos que son de gran ayuda cuando sospechamos afectación intestinal por la enfermedad.

En todo momento mantenemos un contacto con la Unidad de Reproducción para la valoración y manejo conjunto de pacientes con endometriosis y deseos genésicos.

Para cuando las terapias habituales, médicas y/o quirúrgicas no son capaces de mitigar el dolor en la paciente, contamos con el apoyo de la Unidad del Dolor, en cuyo grupo de trabajo, (Dolor Pélvico Crónico) estamos integrados también algunos de los miembros de esta Unidad.

Cuando es necesario, contamos con el apoyo de Psicólogo y/o Psiquiatra, que ayudan a las pacientes que ven mermada su calidad de vida así como la frustración que supone el fracaso en el intento de la maternidad, todo lo cual supone para algunas pacientes cuadros de ansiedad y depresión, que es necesario tratar.

No olvidamos la importante labor que juegan nuestros compañeros de Atención Primaria en la detección precoz de pacientes con sospecha de la enfermedad, para así poder evitar los retrasos en el diagnóstico, que en muchas ocasiones puede llegar hasta los 10 años.

ITINERARIO DE PACIENTES Y PROTOCOLO DE MANEJO.

El recorrido de realizan nuestras pacientes se expresa en los anexos 1 y 2.

En un primer momento la paciente con sospecha de Endometriosis es derivada desde Atención Primaria al Especialista del Centro de Especialidades, donde se realiza una primera valoración que incluye una

anamnesis detallada, una exploración ginecológica especialmente dirigida al diagnóstico de la enfermedad. Se complementa el estudio con la realización de Ecografía ginecológica y Estudios analíticos (Ca 125). En los casos con formas leves de Endometriosis o cuando se descarta la enfermedad, la paciente es atendida en este escalón o bien es derivada a Atención Primaria, para su manejo.

Cuando se sospecha una Endometriosis moderada o severa, la paciente es derivada a la Unidad de Endometriosis

En la Unidad de Endometriosis se realiza una valoración lo más completa posible de la paciente por un Ginecólogo especializado en el manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad. Esta valoración aparte de una anamnesis y exploración detallada y dirigida al diagnóstico, se valora también la repercusión en la calidad de vida, deseos gestacionales, terapias ensayadas previamente y su respuesta, cirugías previas,...etc. La valoración de la paciente, se complementa con pruebas como Ecografía transvaginal o en su defecto transabdominal o transrectal así como otras exploraciones complementarias según clínica y exploración: (Ecoendoscopia transrectal, rectosigmoidoscopia, RMN abdomino-pélvica, TAC, cistoscopia, Urografía intravenosa, Renograma isotópico...), y con determinaciones analíticas: determinación del Ca 125 y determinaciones Hormonales en 3º-4º día de ciclo en pacientes con deseos gestacionales.

En la valoración de la paciente, aparte de los Servicios Centrales, pueden participar, si es necesario, otros Especialistas especialmente familiarizados con la Endometriosis, y que como hemos dicho anteriormente forman parte de la Unidad (Cirujanos Digestivos, Urólogos, Neumólogos, Cirujanos Torácicos).

Las decisiones terapéuticas en pacientes complejas son discutidas en la Unidad y el manejo de las mismas siempre, sobre la base de unos protocolos basados en la evidencia científica, es Individualizado y multidisciplinar.

Los datos obtenidos del manejo de nuestras pacientes, son incluidos en una base de datos, para explotación en el futuro.

Exponemos nuestra base de datos en el Anexo 3, las plantillas de consulta en el Anexo 4

Una vez descritas las características del medio y de La población donde realizamos nuestro trabajo así como nuestro protocolo de actuación, pasamos a referirnos a los trabajos publicados y sobre los que se apoya este trabajo de Tesis Doctoral.

5. RESUMENES DE LAS PUBLICACIONES

5.1 ARTICULO PRIMERO

Endometriosis profunda infiltrante rectosigmoidea con participación ureteral y pérdida de función renal.

Referencia: José Luis. Muñoz, Jesús Salvador Jiménez, Alvaro Tejerizo, Gregorio López, José Duarte, Fernando Sánchez Bustos. Rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and ureteral involvement with loss of renal function. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 162 (2012) 121–124

DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.030

ISSN: 0301-2115

Tipo de estudio: Artículo de revisión

Estado: Publicado

Factor de impacto: 1.695 (Journal Citation Report)

Categoría: OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Posición: 34/78 (Q2) (Journal Citation Report)

5.1.1 RESUMEN PRIMER ARTICULO (A1)

Título:

Endometriosis profunda infiltrante rectosigmoidea con participación ureteral con pérdida de función renal.

INTRODUCCIÓN

La Endometriosis es una enfermedad compleja con una patogénesis poco clara, definida como la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de su ubicación habitual, en la cavidad uterina. Esta localización ectópica del tejido endometrial responde al estímulo hormonal, y potencialmente produce efectos nocivos. Aunque la prevalencia en la población en general no se conoce, la endometriosis tiene una prevalencia estimada de 10 a 15% en mujeres en edad reproductiva (1) y 50-80% en mujeres con dolor pélvico e infertilidad (2-4).

El dolor pélvico en forma de dismenorrea grave y otros síntomas relacionados con el órgano afectado (urológica, digestivo) son las principales manifestaciones, además de problemas reproductivos.

La presentación clínica es muy variable, desde pacientes asintomáticas hasta dolor severo invalidante y con mal funcionamiento de los órganos adyacentes.

La endometriosis profunda, se caracteriza por la aparición de implantes endometriósicos subperitoneales mayores de 5 mm. Afecta muy frecuentemente al compartimento posterior (90%) (retrocervix y tabique rectovaginal), así como al aparato digestivo y urinario . Se estima una frecuencia alrededor del 15-20 % de pacientes con endometriosis y suele asociarse con frecuencia a dolor pélvico crónico y esterilidad así como a diversas manifestaciones derivadas de las estructuras anatómicas afectadas (5).

La afectación intestinal es la más frecuente, y en este sentido lo más habitual es la afectación de recto sigma (6-30%) (2).

La afectación urológica es más rara, estimándose su frecuencia entre el 1-5% (5), y el 15-25% (6). En este contexto es la vejiga la estructura más frecuentemente afectada (84%) (7). La afectación ureteral es menos frecuente con una frecuencia estimada de un 10-14% en pacientes con nódulos mayores de 3 cm (8, 9).

Existen dos tipos de endometriosis ureteral; la forma extrínseca o periureteral (80%) y la forma intrínseca o intraparietal (20%), pudiéndose asimismo hacer una distinción entre la afectación ureteral distal (la mayor parte de los casos) y la afectación ureteral proximal (sólo en escasas ocasiones) (10). Los síntomas urinarios son por lo general infrecuentes salvo en casos de complicaciones (11). En estos casos la presencia de hematuria y/o disuria puede justificar la realización de una citología de orina con el objeto de descartar un proceso neoplásico del tracto urinario.

Esta ausencia frecuente de síntomas o sintomatología inespecífica, cuando existe una afectación ureteral, hace que una consecuencia no rara sea la pérdida silenciosa de función renal. (9, 12-14).

OBJETIVO

Revisión de la clínica y de la literatura de la repercusión sobre la función renal en una paciente con endometriosis profunda severa con participación rectovaginal, incluyendo la pared rectosigmoidea y el uréter izquierdo con hidronefrosis severa y la pérdida asintomática de la función renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogen datos históricos de paciente de 32 años de edad, nulípara que presentaba como síntoma dominante dolor pélvico crónico asociado con dismenorrea severa, dispareunia, y problemas digestivos incluyendo diarrea alternada con estreñimiento ocasional acompañado de sangrado rectal.

La paciente no tenía síntomas urológicos. En su historia se recogían varias cirugías sobre aparato genital (quistectomía laparoscópica, salpinguectomía derecha y liberación de adherencias). Asimismo había tenido varios tratamientos con agonistas de la GnRH asociada con la terapia de estrógenos de dosis baja durante seis meses. Así mismo utilizó

anticonceptivos orales con mínima respuesta clínica (evaluación del dolor con la escala visual analógica (EVA): 10/10).

Los estudios de imagen (RM) mostraron la presencia de hidronefrosis izquierda moderada y la gammagrafía renal se informó como " el estado funcional coherente con uropatía obstructiva incompleta ".

La exploración ginecológica identifica un nódulo 3 cm en el fondo de saco vaginal izquierdo y el útero en retroversión fija de tamaño y morfología normal. El examen rectal mostró un nódulo de 4 cm en el tabique rectovaginal que se extendía al ligamento útero sacro izquierdo.

La ecografía transvaginal mostró un útero de tamaño y morfología normales, en una posición en retroversión. La resonancia magnética (MRI) reveló un nódulo 4 cm en el tabique rectovaginal, compresión e infiltración de la pared del recto y una hidronefrosis crónica izquierda con dilatación ureteral izquierda.

La Rectosigmoidoscopia fue informada como " Colitis Sigmoides de moderada intensidad ". La cistoscopia era normal. Para determinar la función renal, se realizó un Renograma Isótopo revelando una función renal relativa de 91% en el riñón derecho y el 9% en el izquierdo. Los niveles de Ca 125 fueron de 43,94 mU / ml.

Ante estos hallazgos el caso fue evaluado y discutido por un equipo multidisciplinario (departamentos de cirugía digestiva y urología).

El tratamiento propuesto fue un abordaje laparoscópico para realizar liberación de adherencias, exploración del aparato genital, ovarios, apéndice, así como resección del nódulo tabique rectovaginal y nefrectomía izquierda. La cirugía se llevó a cabo en solo procedimiento con la colaboración un equipo multidisciplinario constituido por ginecólogos, cirujanos y urólogos. Intraoperatoriamente encontramos una pelvis congelada con un importante síndrome adherencial. El uréter izquierdo estaba dilatado con un diámetro de aproximadamente 2 cm y atrapado por un nódulo endometriósico de 4-5 cm, que también afectó el ligamento uterosacro izquierdo. Colon sigmoide y recto se encontraban intensamente unidos a la parte posterior del útero y la pared vaginal, con una porción de 10-12 cm de longitud del intestino grueso afectado por la endometriosis y el tejido fibrótico.

Tras la liberación de colon sigmoide y recto se decidió realizar una resección intestinal con anastomosis término-terminal. El nódulo fue resecado incluyendo el segmento distal del uréter izquierdo, que se encontraba atrapado por la endometriosis, y a continuación se realizó la nefrectomía izquierda.

Tiempo quirúrgico total fue de 10 h (600 min). La paciente precisó de transfusión durante la cirugía. Los diagnósticos anatomopatológicos fueron los siguientes: (1) nódulo septum rectovaginal: tejido fibroadiposo con focos hemorrágicos, (2) fragmento de uréter dilatado con endometriosis periureteral, (3) trompas de Falopio con endometriosis, (4) segmento de intestino con endometriosis en el músculo y subserosa, (5) pieza de nefrectomía con hidronefrosis severa y pielonefritis crónica. La paciente fue hospitalizada por un total de siete días y su curso clínico posterior fue excelente, con una mejoría destacada en sus síntomas de dolor con VAS:(3) y de la calidad de vida.

Actualmente la paciente está intentando el embarazo mediante técnicas de Fertilización in vitro.

5.1.2 DISCUSIÓN

La endometriosis profunda presenta un origen multifactorial. Puede afectar tanto a órganos genitales como extragenitales; de estos últimos, los más frecuentemente involucrados son el intestino grueso y el tracto urinario. Los pacientes por lo general presentan múltiples síntomas que incluyen dolor abdominal, dismenorrea, dolor pélvico crónico, dispareunia, y disquecia así como otros síntomas digestivos y urinarios. El diagnóstico y enfoque terapéutico debe realizarse en unidades especializadas, en el contexto de una colaboración multidisciplinaria entre los diversos especialistas implicados.

El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente. Con frecuencia, las personas afectadas son mujeres jóvenes con deseo genésico, y por lo tanto el tratamiento debe evitar la extirpación del aparato genital con el fin de permitir los futuros embarazos.

El enfoque quirúrgico es a menudo complejo por diversas razones, incluyendo la dificultad intrínseca de tratamiento de la endometriosis y la o las cirugías anteriores (a menudo laparótomicas) con el resultado de adherencias y la distorsión anatómica consecuente. Esto requiere de la participación de expertos cirujanos laparoscópicos con amplia experiencia en el manejo de esta enfermedad.

En nuestro caso, a pesar de un informe de una salpingectomía derecha nos encontramos con una dilatación tubárica derecha. Este podría ser un ejemplo de la interpretación errónea motivada por la distorsión anatómica.

En 2007, Jadoul et al. (163) informó de un caso de endometriosis profunda con extirpación de un nódulo rectovaginal, ureterectomía y nefrectomía debido a la pérdida de la función renal. Diversos autores informaron que el riesgo de pérdida de la función renal en casos de endometriosis ureteral es del 11,5%, según un estudio de 78 casos publicados en 2007 (164).

Hay muchos casos reportados en la literatura con la participación silenciosa ureteral en el contexto de endometriosis profunda (165,166-170), como ocurrió en nuestra paciente. Cuando la función renal está por debajo de 14%, hay un riesgo de pielonefritis e hipertensión renovascular. En estos casos se recomienda la nefrectomía.

Nuestra paciente tenía una función renal izquierda del 9%. Es importante llamar la atención de los profesionales que tratan a estas pacientes con endometriosis profunda, sobre la posibilidad de la participación ureteral silenciosa. Esta eventualidad debe ser valorada utilizando pruebas de imagen e incluso el Renograma isotópico, como hacemos en este caso.

La resolución de la obstrucción quirúrgicamente antes de la pérdida de la función renal es la única alternativa. Se han informado casos en los que la colocación de un catéter doble " J " y un tratamiento médico (DIU liberador de levonorgestrel) puede resolver la obstrucción ureteral (171).

Intraoperatoriamente, se decidió llevar a cabo una resección intestinal debido al alto grado de participación de la pared rectosigmoidea.

La colaboración interdisciplinaria es esencial (172) en estos pacientes al permitir la resolución quirúrgica completa en una sola intervención.

El diagnóstico y tratamiento de la endometriosis profunda deben hacerse en unidades especializadas y en el contexto de la colaboración

multidisciplinaria.

Debemos ser conscientes del riesgo potencial de la participación ureteral y la pérdida asintomática de la función renal en cualquier paciente con nódulos endometriósicos de 3 cm o más, o en los casos con la participación de la pelvis significativo.

En nuestro trabajo, presentamos nuestra experiencia en este contexto, a propósito de una paciente que es remitida a nuestra Unidad para valoración por cuadros de dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia, y ocasionalmente problemas digestivos. Paciente que no presentaba ningún síntoma que hiciera pensar en una afectación urológica y sí digestiva. Esto suele condicionar la actitud diagnóstica orientándola fundamentalmente a valorar la afectación intestinal, obviando valorar la afectación del tracto urinario.

Vemos pues, cómo tras varios años de evolución y tras varias cirugías, nos encontramos con una uropatía obstructiva, que había pasado desapercibida, a pesar de haber estado en seguimiento y tratamiento. El estudio de función renal mediante Renograma Isotópico, reveló una importante disminución del grado de función renal izquierda de hasta un 9%, frente a un 91% del riñón derecho.

La decisión de realizar Nefrectomía se tomó en base a criterios preventivos y ante la presencia de signos de pielonefritis crónica. Nuestra experiencia como el resto de autores, en una serie de 84 pacientes operadas en nuestro centro por Endometriosis profunda entre los años 2009 y 2013 solo encontramos afectación urológica importante en: 4 pacientes: 2 cistotomías parciales, un caso de afectación ureteral que preciso exéresis y reimplantación ureteral y el mencionado caso de Nefrectomía.

Su baja frecuencia unida a la escasa sintomatología forman un binomio propicio para el desenlace de la enfermedad que tras estrangular el uréter de forma progresiva terminan anulando la función renal. Con el agravante de que cuando hacemos el diagnóstico ya es un diagnóstico tardío. Este comportamiento agresivo y mutilante es una de las múltiples formas de presentación de esta enfermedad.

Sintomatología como la dismenorrea ha sido considerada desde largo tiempo como algo habitual menospreciada tradicionalmente por la sociedad

en general y por buena parte de la clase médica en particular. No es raro aún hoy en día encontrar niñas adolescentes que tienen que quedarse en casa los días de su menstruación, precisando altas dosis de analgésicos, o que sufren incluso lipotimias relacionadas con su dismenorrea, y que año tras año se ha mantenido esta situación sin que las personas responsables de la salud de estas pacientes hayan hecho nada que no fuera pautar analgésicos o como mucho píldoras anticonceptivas.

El desconocimiento de la enfermedad, por parte de un número no despreciable de profesionales de la Salud, tanto en Atención Primaria como en Especializada, junto con esta actitud conformista de la sociedad frente a estos síntomas, explica cómo en muchos casos, el diagnóstico pueda llegar a retrasarse hasta incluso 7-8 años desde el inicio de los síntomas (173).

Aún hoy asistimos a casos en los que el diagnóstico la enfermedad, se ha hecho ante el informe de la Anatomía Patológica de una paciente a la que se ha tenido que realizar una amplia resección intestinal y colostomía, por un cuadro obstructivo, al que se ha llegado tras múltiples cuadros de suboclusión e ingresos por dolor abdominal en diversos centros hospitalarios, sin que en ningún momento se haya planteado el posible diagnóstico de endometriosis.

Estas circunstancias explican el que nos encontremos pacientes que cuando son diagnosticadas, la enfermedad ha avanzado hasta tal punto de llegar a producir daños irreparables.

La Información y formación de los profesionales tanto en Atención Primaria como en Especializada, es esencial para poder tener un diagnóstico precoz de la enfermedad, y así poder tener la posibilidad de adelantarnos y controlar la progresión de la enfermedad, evitando que se llegue a estadios tan avanzados y a sus consecuencias irreparables. Publicaciones como este artículo ponen en alerta a los profesionales de la salud de la mujer a pensar en cuadros como este en sus pacientes.

En este sentido iniciativas como la **GUÍA DE ATENCIÓN A LAS MUJERES CON ENDOMETRIOSIS EN EL SNS** en la que se recogen una serie de recomendaciones generales en la coordinación multisectorial e

interinstitucional, como detallamos a continuación, pueden ayudar a mejorar las posibilidades de diagnóstico de esta enfermedad (173).

Nos referimos a recomendaciones como:

- Impulsar el papel de Atención Primaria en la detección precoz de los signos y síntomas de sospecha para derivar cuanto antes a la atención especializada para confirmar diagnóstico.
- Establecer adecuadas pautas de seguimiento según las características de las mujeres y de la enfermedad.
- Fomentar la coordinación entre profesionales de los servicios de ginecología con profesionales de otros servicios de atención especializada, como es el caso de la cirugía general, urología, unidades de infertilidad, salud mental y de otros ámbitos asistenciales como Atención Primaria.
- Promover la formación de profesionales para capacitarlos en la atención a la endometriosis profunda, y a la endometriosis III y IV, en el seno de las Unidades de Reproducción Asistida.

Se trata de puntos fundamentales para evitar retrasos de varios años en el diagnóstico, y el llegar tarde al mismo, de tal manera que nos encontremos con daños irreparables.

5.1.3 PUBLICACIÓN ORIGINAL DEL PRIMER ARTÍCULO (A1)

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 162 (2012) 121–124



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



Review

Rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and ureteral involvement with loss of renal function

Jose L. Muñoz^a, Jesus S. Jiménez^{a,*}, Alvaro Tejerizo^a, Gregorio Lopez^a, Jose Duarte^b, Fernando Sánchez Bustos^c

^a Endometriosis Unit, Gynecology Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

^b Endometriosis Unit, Urology Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

^c Endometriosis Unit, Surgery Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 November 2011

Received in revised form 23 January 2012

Accepted 28 February 2012

Keywords:

Deep endometriosis

Ureteral involvement

Laparoscopic multidisciplinary approach

ABSTRACT

Endometriosis is a complex disease with unclear pathogenesis, defined as the presence of endometrial tissue (glands and stroma) outside its usual location in the uterine cavity. Ureteral involvement is rare, with an estimated frequency of 10–14% in cases of deep endometriosis with nodules of 3 cm or larger. An important complication of ureteral involvement is asymptomatic loss of renal function. In a patient with asymptomatic renal failure the relevance of extrinsic ureteral involvement by deep endometriosis has been taken to account.

Case report: A 32-year-old nulliparous woman presented with chronic pelvic pain associated with severe dysmenorrhea, dyspareunia and digestive problems including diarrhea, occasional constipation and rectal bleeding. She reported no urological symptoms. Magnetic resonance imaging (MRI) identified a 4 cm nodule in the recto-vaginal septum, compressing and infiltrating the rectal wall, and chronic left hydronephrosis. Isotope renogram revealed 91% function in the right kidney and 9% in the left kidney. A multidisciplinary surgical team including consultants from the departments of digestive surgery and urology assessed the patient. The treatment recommended was a joint approach of laparoscopic surgery to perform adhesiolysis, ureterolysis, freeing of the uterus and appendages, resection of the rectovaginal septum nodule, and left nephrectomy.

Comment: Diagnosis and treatment of deep endometriosis should be performed in specialized centers and in the context of multidisciplinary collaboration. We must be aware of the potential risk of ureteral involvement and the asymptomatic loss of renal function in any patient with endometriosis nodules of 3 cm or larger.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	121
2. Case report	122
3. Discussion	123
Acknowledgements	123
References	123

1. Introduction

Endometriosis is a complex disease with an unclear pathogenesis, defined as the presence of endometrial tissue (glands and

stroma) outside its usual location in the uterine cavity. This ectopic endometrial tissue responds to hormonal stimulation, and potentially produces harmful effects. Although the prevalence in the general population is not known, endometriosis has an estimated prevalence of 10–15% in women of reproductive age [1] and 50–80% in women with pelvic pain and infertility [2–4]. Pelvic pain in the form of severe dysmenorrhea and other symptoms related to the affected organ (urologic, digestive) are the main complaints, in addition to reproductive problems. The clinical presentation is highly variable, from asymptomatic to severe pain and malfunction of adjacent organs.

* Corresponding author at: Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital "12 de Octubre", Avda. Andalucía s/n, 28041 Madrid, Spain.

Tel.: +34 913908376/+34 609143600; fax: +34 913908376.

E-mail addresses: jjimenez.hdoc@salud.madrid.org, jjimenezme35426@gmail.com (J.S. Jiménez).

5.2 ARTICULO SEGUNDO

Nódulos endometriósicos en cicatrices ginecológicas: Estudio de 17 pacientes, consideraciones para el diagnóstico, y experiencia clínica en un Centro de Atención Terciaria.

Referencia: Rocío Vellido Cotelo, José L Muñoz González, Maria Reyes Oliver Pérez, Cristina de la Hera Lázaro, Cristina Almansa González, Concepción Pérez Sagaseta and Jesús S Jiménez López. Endometriosis node in Gynaecologic scars: A study of 17 patients and the diagnostic considerations in clinical experience in tertiary care center. BMC Women's Health (2015) 15:13

DOI: DOI 10.1186/s12905-015-0170-9

ISSN: 1472-6874

Tipo de estudio: Artículo de investigación.

Estado: Publicado.

Factor Impacto: 1.505 (Journal Citation Report)

Categoría: OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Posición: 50/78 (Q3) (Journal Citation Report)

5.2.1 RESUMEN DEL ARTICULO 2 (A2)

TITULO:

Nódulos endometriósicos en cicatrices ginecológicas: Estudio de 17 pacientes, consideraciones para el diagnóstico, y experiencia clínica en un Centro de Atención Terciaria.

INTRODUCCIÓN:

Se define endometriosis como el hallazgo de glándulas y estroma endometrial fuera de la cavidad uterina. Este tejido ectópico puede encontrarse en órganos pélvicos como ovarios, unión recto vaginal, vejiga, plica vesical o en localizaciones extrapélvicas como pulmones, riñones, uréteres o cerebro (1), siendo la pared abdominal una de las localizaciones extrapélvicas más frecuentes (2).

Los implantes endometriósicos pueden hallarse además en el tejido celular subcutáneo de las cicatrices quirúrgicas, siendo más frecuente encontrarlos tras procedimientos realizados en la gestación (3), incluyendo la amniocentesis diagnóstica. También pueden encontrarse en cicatrices de cirugías no ginecológicas como apendicetomías o hernioplastias umbilicales (4). La endometriosis en cicatriz de episiotomía es más rara (ocurre en sólo el 0,00007% de los partos (5,6), pero estudios recientes indican que la incidencia real está subestimada (7).

La teoría de la implantación directa es la más aceptada por muchos autores (8,9). En el caso de procedimientos obstétricos, parece que la tolerancia inmunológica que ocurre en la gestación podría comportarse como factor predisponente para la implantación ectópica de células endometriales (10). Otras teorías defienden que la aparición de un nódulo endometriósico en las cicatrices ocurre debido a una metaplasia del tejido cicatricial (teoría de la metaplasia celómica) o incluso por el implante de células endometriales transportadas por el sistema vascular o linfático hasta la cicatriz (11).

La gran variabilidad en la presentación clínica y el desconocimiento de la enfermedad hace difícil el diagnóstico, sobre todo entre otros especialistas

que no manejan habitualmente este tipo de pacientes (12). Se pueden realizar técnicas de imagen como la TC, la RM o la ecografía para ayudarnos a identificar la lesión, pero para la confirmación diagnóstica es necesario un estudio anatomopatológico de la misma (13,14).

OBJETIVO:

En este trabajo, el objetivo que nos hemos propuesto es revisar nuestra experiencia en este aspecto de la enfermedad. Sus posibles mecanismos etiopatogénicos, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento, así como medidas y actitudes preventivas para evitar su aparición. También hacemos una exhaustiva revisión de la literatura acerca de este tema.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Hemos realizado un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo en una cohorte de pacientes del Hospital 12 de Octubre en el periodo de 11 años comprendido entre Enero de 2000 a Enero de 2012 en el que se pretende analizar todas las pacientes con diagnóstico de endometriosis en cicatrices ginecológicas intervenidas en ese periodo.

Para ello, hemos revisado las bases de datos del Servicio de Anatomía Patológica y seleccionado todas las entradas etiquetadas como endometriosis en pared abdominal y en periné durante este periodo de tiempo, confirmándose el diagnóstico anatomopatológico de endometriosis en 17 pacientes.

En todas las pacientes hemos analizado una serie de variables incluyendo edad, antecedentes personales, manifestaciones clínicas, localización, tiempo transcurrido entre la cirugía y la aparición del nódulo, método diagnóstico, localización, afectación de otras estructuras adyacentes, existencia o no de endometriosis en otras localizaciones y tratamiento de la lesión. En todas las pacientes se realizó confirmación histológica del diagnóstico.

Encontramos que la cesárea está presente como antecedente en la mayor parte de los casos, 82.3% (14 casos), 2 casos en episiotomía y en 1 caso, el nódulo estaba en la cicatriz de la incisión umbilical en una laparoscopia realizada para extirpar un endometrioma. El tiempo medio

transcurrido entre la cirugía y el diagnóstico fue de 4,2 años, con una amplia variabilidad (+/- 3,4 años), tratándose en todos los casos de mujeres jóvenes (edad media 32.5 años).

La presentación clínica habitual, fue el hallazgo de una masa palpable (82%), que aumenta de tamaño con la menstruación (47%) y que resulta dolorosa (41%). En dos de las pacientes el hallazgo clínico fue la aparición de una hernia umbilical en relación con la cicatriz media infraumbilical de una cesárea.

El tamaño medio de la tumoración fue de 2,5 cm (+/- 1,1cm). En cuanto a la localización del nódulo un 47% de las pacientes presentó un nódulo en relación directa con la cicatriz, mientras que el 53% se encontró adyacente a la misma, fundamentalmente en el plano muscular lateral a la incisión.

El diagnóstico se sospechó por la clínica, pero en la mayoría de los casos, se apoyó en una prueba de imagen (47%) siendo en el 75% de los casos una ecografía, en el 12,5% una resonancia magnética y en el 12,5% una TC.

El 52% de las pacientes aportó diagnóstico anatomopatológico previo a la cirugía mediante la realización de una PAAF. En uno de los casos, el diagnóstico de la PAAF fue de carcinoma; este diagnóstico se descartó tras la extirpación completa de la tumoración.

El tratamiento realizado fue la extirpación del nódulo con margen de seguridad; En 5 de las 15 pacientes con nódulo en pared abdominal fue necesaria la resección del plano fascial adyacente a la lesión para dejar el margen de seguridad adecuado, precisando colocación de una malla para corregir el defecto en 4 de ellas.

5.2.2 DISCUSIÓN

La Endometriosis es una enfermedad que puede manifestarse de múltiples formas y con muy diversa severidad. Esta es una de las múltiples caras que puede presentar esta enfermedad, lo puede hacer de forma aislada como un nódulo en una cicatriz, en nuestra revisión lo más frecuente, o asociado a endometriosis en otras localizaciones.

La aparición de un nódulo en el seno de una cicatriz de tamaño variable, que presenta cambios clínicos cíclicos en relación con el ciclo menstrual, de tal manera que aumenta de tamaño y se hace más sensible, incluso doloroso coincidiendo con la menstruación, nos debe hacer sospechar este diagnóstico.

Si además se trata de una cicatriz relacionada con una intervención obstétrica este hecho debe reforzar aún más nuestras sospechas.

Esta forma de presentación de la enfermedad no es rara. Así se concluye, en la mayor revisión publicada en la literatura sobre este tema que revisa 29 trabajos publicados, entre 1951 y 2006. Se presentan 455 casos publicados en revistas de lengua inglesa, donde revisa las características demográficas de las pacientes, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento. (174).

En nuestra institución a lo largo de 12 años, sólo hemos encontrado 17 casos en los que se confirmó histológicamente el diagnóstico de Endometriosis. Sospechamos que pueda haber habido más casos que puedan haber pasado desapercibidas, y de hecho, en nuestro estudio observamos que sólo en un 30% de las pacientes que se someten a una intervención quirúrgica por una sospecha de nódulo endometriósico en cicatriz, el diagnóstico anatomopatológico se confirma. Esto puede deberse a la no realización de una correcta anamnesis, así como el menor conocimiento de la enfermedad por parte de otros especialistas que no manejan habitualmente a pacientes con endometriosis

¿Cómo podemos explicar el origen de estos implantes endometriósicos ?. Todos sabemos que las células endometriales tienen capacidad de implantarse en sitios distintos de la cavidad endometrial. En este proceso se imbrican una serie de mecanismos inmunológicos (dificultad de los mecanismos defensivos habituales para la eliminación de las células endometriales), genéticos, inflamatorios locales, factores que inducen la angiogénesis, y otros que provocan disminución de la apoptosis (permitiendo la supervivencia de las células endometriales), aumento de citoquinas y factores de crecimiento, la actuación de moléculas que facilitan la adhesión celular (Integrinas y caderinas), aumento de la actividad Aromatasa local que induce la Prostaglandina E2, y todo ello favorece la síntesis local de

Estrógenos que estimulan el desarrollo y crecimiento de las células endometriales...(Fig.8)

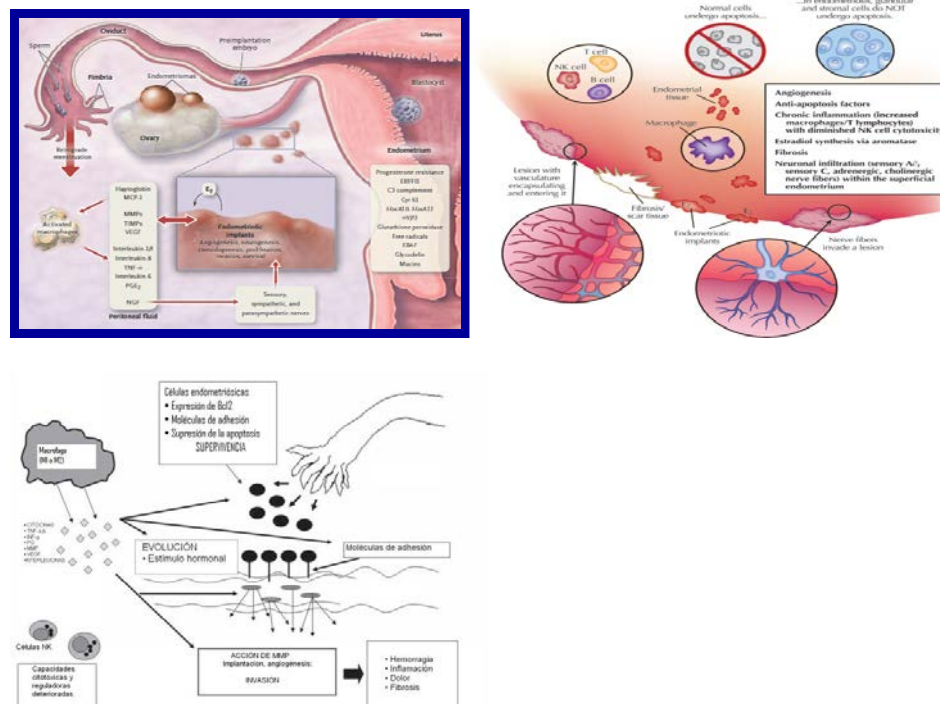


Fig.8:Desarrollo de Implantes endometriósicos.

Algunos autores han intentado asemejar este fenómeno a un autotrasplante, sin embargo las conclusiones son dispares sin llegar a un acuerdo entre ellos (175,176). Se ha postulado que un defecto en la actividad de las células natural killer, reduce su efecto lítico permitiendo el desarrollo ectópico de fragmentos endometriales.

Como vemos, múltiples factores están implicados en el arraigo y crecimiento de los implantes endometriósicos, una vez las células han llegado al territorio correspondiente. ¿Cómo llegan estas células al sitio ectópico, en este caso a la cicatriz de la pared abdominal o perineal?. La teoría más aceptada es la **implantación directa** de células endometriales durante el acto quirúrgico, y en este sentido podríamos decir que el proceso tendría un carácter iatrogénico, pues nuestra actuación puede favorecer por arrastre, que las células endometriósicas tengan la oportunidad de implantarse en el campo quirúrgico. Otros mecanismos que también han sido referidos son la **metaplasia** del tejido cicatricial o bien la **invasión por vía vascular o linfática**.

Es posible que puedan influir de manera más o menos importante los tres mecanismos, si bien el hecho de que se trate de un evento que ocurre tras una intervención quirúrgica, nos hace pensar que el mecanismo principal sea el arrastre directo de las células endometriales por nuestra mano al lecho quirúrgico. En este sentido coincidimos con la mayoría de los autores (177-179). Posteriormente, diversos factores como hemos comentado más arriba, influirán en la supervivencia de las células, así como su multiplicación y crecimiento del nódulo.

Cabría pensar que para que estos hechos ocurran debe haber una combinación de factores que predispongan a ello, y que de esta forma, estos hechos ocurrirían con más frecuencia en pacientes con enfermedad endometriósica en la pelvis. Sin embargo, esto no ocurre así, y la coincidencia de estos nódulos con enfermedad en la pelvis es escasa. En la literatura ocurre en un 13% (174) y en nuestra serie de un 14 %, que viene a corresponder a la frecuencia de aparición de la enfermedad en la población en edad fértil en general (8-15%) (180). Deducimos por lo tanto, que cuando realicemos una cesárea en una paciente con una endometriosis pélvica conocida, no vamos a tener más posibilidades de que aquella paciente pueda desarrollar un nódulo en la cicatriz que otra sin este antecedente.

Se ha atribuido a la disminución de la capacidad inmunitaria que ocurre durante el embarazo como un factor que predispone a la aparición de estos implantes, y de hecho, parece ser que ocurre con más frecuencia cuando la cesárea se realiza de forma programada, sin trabajo de parto previo, que cuando esta se realiza tras una fase activa de parto, y la diferencia es estadísticamente significativa (181).

Todas estas circunstancias nos hacen pensar, que estamos ante una forma de endometriosis con características diferenciales respecto a las formas clásicas de la enfermedad, donde nuestra mano puede tener un papel muy importante.

Clínicamente, esta forma de endometriosis, se presenta como tumoraciones en la pared abdominal, que sufren cambios clínicos e relación con el ciclo menstrual, de tal manera que durante la menstruación, aumentan de tamaño y son más sensibles y/o dolorosas (182). Por lo tanto, el primer paso para el diagnóstico se basará en la sospecha clínica. La presencia de

una masa (96%) o de dolor (87%), son los síntomas más frecuentes. Otros síntomas comunes son el sangrado en lesiones superficiales o dolor hipogástrico (174,183). En nuestra serie, el 82% de las pacientes, presentaba una masa palpable, dolorosa en el 41% y que aumentaba de tamaño con la menstruación en el 47% de los casos. Se trata por tanto, y así ocurre también en todas las series publicadas, de los síntomas principales y sobre los que hay que basar la sospecha diagnóstica.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que los nódulos endometriósicos en cicatrices ginecológicas aparecen en pacientes en edad reproductiva (15-55 años), encontrando en la literatura una edad media de aparición de 31 años, que es similar a la hallada en nuestro estudio (edad media de 32,5 años)

El intervalo de tiempo entre la cirugía y la aparición de los síntomas está descrito en la literatura entre 45 días y 20 años (182, 184, 185). Según una revisión de 29 artículos publicada por Horton et al. el tiempo medio transcurrido hasta la aparición de los síntomas es de 3.6 años (95% IC 2.5-4.8) (174). En nuestro estudio el tiempo medio fue de 4,2 años.

Disponemos de pruebas de imagen como la Ecografía, TAC y RMN que pueden ayudarnos a precisar mejor nuestro diagnóstico. En nuestra serie sólo en 6 pacientes (35,2%) se utilizó la ecografía para ayudar al diagnóstico; sin embargo fue la técnica diagnóstica por imagen más utilizada, porque sólo 1 paciente requirió la RMN y otra un TAC. Por lo tanto, en más de la mitad de las pacientes (52,9%), no fue necesario utilizar ninguna prueba de imagen para llegar al diagnóstico.

Los hallazgos típicos en ecografía son los de un nódulo sólido, hipoecoico y vascularizado y morfología espiculada, con márgenes que infiltran el tejido circundante (186). TAC y RM facilita un diagnóstico en casos de grandes masas, proporcionando la observación de la relación de la masa con las estructuras vecinas.

El diagnóstico diferencial de estas masas incluye una serie de patologías como granulomas de pared, hernias incisionales, hematomas, abscesos, quistes o lipomas. En estos casos, la clínica, los antecedentes, las pruebas de imagen... nos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

Es posible que algunos especialistas, por desconocimiento, no incluyan este posible diagnóstico dentro de su esquema de diagnóstico diferencial ante un nódulo en la pared abdominal, y por eso algunos casos puedan pasar desapercibidos

Otra herramienta que podemos utilizar es la punción biopsia del nódulo (FNA). El uso de la FNA es controvertido, pues como indican algunos autores esta técnica aumenta el riesgo de producir nuevos implantes endometriósicos en el sitio de la punción y el riesgo de lesiones de vísceras (un diagnóstico diferencial de endometrioma es la hernia incisional) (183), (187). En nuestra serie hemos realizado FNA a nueve pacientes (52.9%). Antes de decidir realizar una FNA, lo más lógico es contar con una prueba de imagen, y de esta forma, la posibilidad de punción de víscera hueca disminuirá significativamente. Por otro lado, el descartar malignidad puede ser muy útil en determinados casos. Recordemos que en nuestra serie, el resultado de la punción en una paciente se informó de carcinoma, si bien, afortunadamente, se descartó una vez extirpado definitivamente el nódulo. En general, la malignización de endometriomas en cicatrices ginecológicas es rara, apareciendo en un 0,3-1%. El tipo histológico más frecuente es el de carcinoma de células claras y debemos sospechar malignidad en caso de recurrencia frecuente, grandes endometriomas o crecimiento rápido (185, 187).

Es importante también en la valoración previa a la intervención descartar la implicación de otras estructuras anatómicas, como la aponeurosis en los nódulos de pared abdominal o el esfínter anal en los casos de nódulos en cicatrices de episiotomía, todo ello, con el fin de planificar bien la intervención (colocación de malla, reparación de esfínter,...). En nuestra serie fue preciso la colocación de malla en 4 pacientes.

La extirpación deberá realizarse con un margen de seguridad para evitar las recidivas. Creemos que una vez extirpada la tumoración, el lavado profuso e incluso irrigación con sustancias antisépticas, del campo quirúrgico, puede disminuir el riesgo de recidiva.

El tratamiento médico (anticonceptivos orales, danazol, acetato de leuprolide y progesterona, (174) puede ser útil en algunos casos, fundamentalmente en el manejo prequirúrgico de nódulos de gran tamaño o

cuando coincide con endometriosis pélvica (188). Nosotros no hemos utilizado en ninguna paciente de nuestra serie el tratamiento médico.

En cuanto a las medidas preventivas que podemos adoptar para evitar la aparición de estos nódulos, como ya hemos comentado más arriba, estará ante todo el tener presente cuando realicemos cualquier intervención quirúrgica en la que exista tejido endometrial en el campo quirúrgico, que esta eventualidad puede ocurrir. Pero no sólo se trata de tenerlo en cuenta al realizar una cesárea; también en miomectomías con apertura de cavidad, tratamiento quirúrgico de endometriosis, en todas aquellas intervenciones quirúrgicas por vía vaginal... Se han propuesto diversas conductas para prevenir la aparición de estos nódulos como, por ejemplo, la exteriorización del útero en el momento de la apertura de la cavidad, la sutura abdominal extra de incisiones uterinas, la exhaustiva limpieza de la cavidad abdominal después de los procedimientos donde se haya manejado endometrio, el cierre del peritoneo parietal o cambiando el instrumental en el momento del cierre de la pared abdominal.

Nosotros somos de la opinión como la mayoría de los autores, de que el cuidado exquisito en la ejecución de todas aquellas intervenciones en las que exista riesgo de diseminación de células endometriales es el mecanismo preventivo más importante y eficiente, para prevenirlos.

Concluimos pues este comentario, diciendo que dentro de las múltiples formas de presentación de esta enfermedad, esta es una de ellas. Que su origen sea muy probablemente la acción iatrogénica al realizar alguna intervención en la que esté implicado tejido endometrial, sobre todo intervenciones quirúrgicas con la cesárea a la cabeza. Que se manifiestan clínicamente como nódulos o masas de diverso tamaño (2-3 cm) que experimentan cambios durante la menstruación (aumento de tamaño y dolor).

Proponemos un algoritmo diagnóstico en el que el punto de partida fundamental es la sospecha clínica. Entre las pruebas de imagen que nos pueden ayudar al diagnóstico, la más costo-efectiva es la ecografía, aunque no podemos decir que haya imágenes patognomónicas. La RMN y el TAC sólo los utilizaremos en casos de nódulos grandes o en aquellos que por su localización sea necesario valorar la afectación de estructuras adyacentes. La Punción se reservará para aquellos casos en que el diagnóstico tanto por

clínica como por pruebas de imagen no sea claro y/o existan dudas acerca de un origen tumoral del nódulo.

Concedemos una gran importancia, al hecho de que los profesionales debemos tener siempre presente que esta eventualidad puede ocurrir cuando realizamos cualquier cirugía en la que el campo quirúrgico pueda estar contaminado con tejido endometrial, y tomar las medidas oportunas, ya comentadas más arriba, para evitarlo.

Es fundamental que los profesionales sanitarios incluyan este diagnóstico dentro del diagnóstico diferencial de masa de pared abdominal para que no pasen desapercibidos casos.

5.2.3 PUBLICACIÓN ORIGINAL DEL SEGUNDO ARTÍCULO (A2)

Vellido-Cotelo et al. *BMC Women's Health* (2015) 15:13
DOI 10.1186/s12905-015-0170-9



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Endometriosis node in Gynaecologic scars: A study of 17 patients and the diagnostic considerations in clinical experience in tertiary care center

Rocío Vellido-Cotelo[†], Jose L Muñoz-González[†], Maria R Oliver-Pérez[†], Cristina de la Hera-Lázaro[†], Cristina Almansa-González[†], Concepción Pérez-Sagasetta[†] and Jesús S Jiménez-López^{*†}

Abstract

Background: Endometriosis nodes are observed in extra pelvic locations, particularly in gynaecological scars, with the abdominal wall being one of the most frequent locations. The main objective of the study is to review patient characteristics of cases of endometriosis nodes in gynaecological scars.

Methods: A retrospective, observational and descriptive study with a cohort of patients from Hospital 12 de Octubre was conducted from January 2000 to January 2012. We analysed all of the patients who presented with an endometriosis node in a gynaecological scar presentation who had undergone surgery in that period. Descriptive data were collected and analysed.

Results: A total of 17 patients with an anatomopathological diagnosis of an endometriosis node in a gynaecological scar were found. The following variables were studied: the age at diagnosis (32.5 years \pm 5.5 years), personal and obstetric history, time from surgery to diagnosis (4.2 years \pm 3.4 years), symptoms (a painful mass that grows during menstruation is the most frequent symptom in our patients), technical analyses by computed tomography (CT), magnetic resonance (MR) or fine needle aspiration (FNA) (77% of the patients), node size (2.5 cm \pm 1.1 cm) and location (caesarean scar, 82%; episiotomy scar, 11.7%; and laparoscopic surgery port, 5.8%), involvement of adjacent structures (29% of the patients), treatment (exeresis with a security margin in all the patients) and other endometriosis locations (14% of the patients).

Conclusions: A high level of suspicion is required to diagnose gynaecological scar endometriosis, which should be suspected in the differential diagnosis of scar masses in reproductive-aged women. Several theories have been proposed to explain the formation of endometriosis nodes in extrauterine localizations. The two of them that seem to be more plausible are the metaplasia and transport theories. Imaging with ultrasound, CT and MR facilitate the diagnosis. FNA could be used for preoperative diagnosis. Treatment must be by node resection with a security margin. In some cases, surgery could be combined with hormonal treatment.

Keywords: Cutaneous endometriosis, Incisional endometriosis, Scar endometriosis, Perineal endometriosis

* Correspondence: jjimenez.hdoc@salud.madrid.org

[†]Equal contributors

Endometriosis Unit, University Hospital, 12 de Octubre, Madrid, Spain



© 2015 Vellido-Cotelo et al.; licensee BioMed Central. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

5.3 ARTICULO TERCERO

Endometriosis: métodos alternativos de tratamiento médico.

Referencia: Leticia Muñoz Hernando, José Luis Muñoz González, Laura Marqueta Marques, Carmen Alvarez Conejo, Álvaro Tejerizo García, Gregorio López González, Emilia Villegas Muñoz, Angel Martin Jiménez, and Jesús S Jiménez López, Endometriosis: alternative methods of medical treatment. International Journal of Women's Health 2015:7

DOI: 10.2147/IJWH.S78829

ISSN: 1179 1411

TIPO DE ESTUDIO: Artículo de Investigación original

Estado: Publicado

Categoría: MATERNITY AND MIDWIFERY

Posición: (Q1) SJR indicator

Indexado: Pubmed

5.3.1 RESUMEN ARTÍCULO 3 (A3)

Título:

Endometriosis: métodos alternativos de tratamiento médico.

INTRODUCCIÓN:

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria dependiente de estrógenos definida por la presencia de glándulas endometriales y estroma en sitios extrauterinos. Afecta a entre el 6% y el 10% de las mujeres en edad reproductiva y causa un amplio espectro de síntomas de dolor que van desde la ausencia de síntomas hasta la dismenorrea severa, dispareunia, disquecia, dolor pélvico crónico y la infertilidad. (1)

El objetivo principal en el manejo de la endometriosis es aliviar el dolor y evitar el progreso de la enfermedad. Esto puede lograrse quirúrgica o médicamente, aunque en la mayoría de las mujeres se requiere una combinación de ambas modalidades de tratamiento. En general, se necesita un tratamiento médico a largo plazo en la mayoría de las mujeres. (2)

Los tratamientos médicos actuales se basan en dos mecanismos de acción: anti-inflamatorio y hormonal. Hormonalmente, los fármacos actúan mediante el bloqueo de la función ovárica y la creación de un ambiente hormonal más estable. (3) Los fármacos hormonales utilizados actualmente para el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis son los anticonceptivos hormonales, progestágenos y anti-progestágenos, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), agonistas y antagonistas e inhibidores de la aromatasa. (4).

Los anticonceptivos hormonales reducen el dolor asociado a endometriosis, por vía oral, transdérmica, o la administración vaginal. (5-7) Los progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, oral o depósito, dienogest, acetato de ciproterona, acetato de noretisterona, danazol, dispositivo intrauterino de levonorgestrel) y anti-progestágenos (gestrinona) también se recomiendan para reducir el dolor asociado a la endometriosis. (8-10)

Agonistas de la GnRH, con y sin terapia add-back, son eficaces en el alivio del dolor asociado a la endometriosis, pero pueden estar asociados con efectos secundarios graves. (11).

Todos los fármacos con eficacia demostrada en el tratamiento del dolor asociado a la endometriosis de tipo hormonal, tienen una acción anticonceptiva. La endometriosis afecta principalmente a las mujeres en su edad reproductiva; Por lo tanto, estos tratamientos pueden ser un inconveniente en el caso de deseo gestacional. Hay una necesidad de nuevos medicamentos, que sean eficaces en el tratamiento del dolor, con un perfil de efectos secundarios aceptable, adecuado para su uso a largo plazo, sin efecto anticonceptivo, y seguro de usar en el embarazo temprano.

OBJETIVO:

En este trabajo hacemos una actualización sobre las nuevas opciones terapéuticas que se empiezan a abrir camino en el tratamiento médico de la Endometriosis, y para ello hacemos una revisión de la evidencia actual acerca de la eficacia, y seguridad de los nuevos medicamentos como los inhibidores de la aromatasa, los antagonistas de la GnRH, y moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM), así como otros nuevos compuestos que se encuentran en estudio y todavía no están en uso clínico. Un breve resumen de los estudios analizados se tabla en la Tablas 1y 2.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Los autores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos originales en inglés, relacionado con los nuevos tratamientos médicos de la endometriosis en los seres humanos, incluyendo artículos publicados en PubMed, Medline y la Cochrane Library. Los criterios de selección incluyeron ensayos clínicos aleatorios (ECA), ensayos observacionales, ensayos no aleatorios abiertos, y los informes de casos relacionados con los tratamientos médicos para la endometriosis. Se buscaron Revisiones de la Cochrane.

Palabras clave incluyen "endometriosis", emparejado con "tratamiento médico", "nuevo tratamiento", "antagonistas de GnRH", "inhibidores de la aromatasa", "moduladores selectivos de los receptores de la progesterona", "anti-TNF α " y "factores antiangiogénicos".

Table 1 Studies discussed in this publication

Drug	Study	Treatment	Main results	Side effects	Current status
GnRH antagonists	Diamond et al ⁴	RCT elagolix 150 mg or 250 mg/day or placebo during 3 months	Elagolix improved dysmenorrhea and dyspareunia	Headache, nausea, anxiety, hot flashes	Phase III RCT
Aromatase inhibitors	Soyal et al ¹⁸	RCT anastrozole 1 mg/day with goserelin 3, 6 mg/4 weeks or goserelin alone for 6 months	Longer pain-free interval and lower recurrence rate with combination	Changes in BMD Loss of BMD with combination, but not osteoporosis or osteopenia	Use of aromatase inhibitors associated to another hormonal treatment (oral contraceptive pills, progestogens or GnRH analog) recommended only in women in whom all surgical and medical treatments have failed
	Alborzi et al ¹⁹	RCT letrozole 2, 5 mg/day or triptorelin 3, 75 mg/4 weeks or case control for 2 months	No differences in pregnancy rate and endometriosis recurrence	Not reported	
	Roghayei et al ²⁰	RCT letrozole 2, 5 mg/day or danazol 600 mg/day or placebo for 6 months	Reduction in pain scores in treatment groups	Not reported	
	Alawadi et al ²¹	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and norethindrone acetate 2, 5 mg/day for 6 months	Reduction in laparoscopically visible endometriotic lesions and pain scores	No changes in BMD Mild hot flashes, vaginal spotting, mood swings, and headaches	
Aromatase inhibitors (continuation)	Remorgida et al ²²	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and norethindrone acetate 2, 5 mg/day for 6 months	Reduced pain symptoms	No changes in BMD Quick recurrence after treatment	
	Ferrero et al ²³	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and norethindrone acetate 2, 5 mg/day or norethindrone acetate alone for 6 months	Reduced pelvic pain and dyspareunia	Weight gain, mood swings, weakness	
	Ferrero et al ²⁴	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and norethindrone acetate 2, 5 mg/day for 6 months	Pain improvement, reduction in gastrointestinal symptoms	No changes in BMD More frequent in letrozole group (bleeding, joint pain, myalgia, weight gain)	
	Amsterdam et al ²⁵	Open-label nonrandomized anastrozole 1 mg/day and ethinylestradiol 20 µg/day and levonorgestrel 0, 1 mg/day for 6 months	Reduction in pain scores	Headache, hot flashes, mood changes, muscle aches, and breakthrough bleeding	
Aromatase inhibitors (continuation)	Remorgida et al ²⁶	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and desogestrel 75 µg/day for 6 months	Improvement in dysmenorrhea and dyspareunia	No change in BMD No changes in BMD Vaginal bleeding, weight gain, abdominal bloating	Ovarian cysts with combination
	Heffler et al ²⁷	Anastrozole vaginal 0, 25 mg/day for 6 months	Improvement in dysmenorrhea No improvement in chronic pelvic pain	No change in BMD No severe adverse events	

(Continued)

Tabla 1 Nuevas terapias de la endometriosis

Table 1 (Continued)

Drug	Study	Treatment	Main results	Side effects	Current status
SPRMs	Kettel et al ^{4,45}	Open clinical trial, mifepristone 50 mg/day for 6 months	Improvement in pelvic pain	Not significant	Need for more RCT Open-label study with ulipristal under recruitment RCT telapristone under recruitment (Phase II)
Anti-TNF- α	Chwalisz et al ⁴⁶	RCT asoprisnil 5, 10 or 25 mg/day or placebo for 3 months	Reduced nonmenstrual pelvic pain and dysmenorrhea	Mild and self-limiting	
	Koninckx et al ⁴⁶	RCT infliximab 5 mg/kg or placebo 3 months prior to surgery	No differences in pain scores	Myalgia, mild infusion reaction, acute tonsillitis, leukemia	No important benefit effect Need for more RCT
	Machado et al ⁴³	RCT rofecoxib 25 mg/day or placebo for 6 months	Improvement in pelvic pain and dysmenorrhea	Not significant (not reported)	Rofecoxib has been withdrawn from the market (severe cardiovascular effects in long-term users)
Antiangiogenic factors Cyclooxygenase 2 inhibitors					
Pentoxifylline	Kamencic and Thiel ⁴⁰	RCT pentoxifylline 800 mg/day or control group after surgery for 3 months	Improvement in pain at 2 and 3 months after surgery	Not reported	No current evidence for using pentoxifylline
	Alborzi et al ⁴¹	RCT pentoxifylline 800 mg/day or placebo after surgery for 6 months	No differences in pregnancy rates and recurrence of symptoms	Not reported	
	Balach et al ⁴²	RCT pentoxifylline 800 mg/day or placebo for 12 months	No difference in pregnancy rates	Not reported	
	Creus et al ⁴⁰	RCT pentoxifylline 800 mg/day or placebo for 6 months	No difference in pregnancy rates	Not reported	

Abbreviations: RCT, randomized clinical trial; BMD, bone mineral density; GnRH, gonadotropin releasing hormone; SPRMs, selective progesterone receptor modulators; TNF, tumor necrosis factor.

Tabla 2 Nuevas terapias de la endometriosis

5.3.2 DISCUSIÓN:

En este trabajo hemos hecho una actualización del estado de cosas en relación con las nuevas opciones terapéuticas médicas para el tratamiento de la Endometriosis, dentro de las múltiples herramientas terapéuticas que pueden ser útiles en el manejo de esta enfermedad,

Tenemos que tener en cuenta, que dos aspectos fundamentales en relación con el manejo de esta enfermedad, son por un lado el diagnóstico precoz, y por otro lado el potenciar el tratamiento médico frente a los tratamientos quirúrgicos, que quedarán limitados, salvo situaciones especiales, a aquellos casos, en los que los tratamientos médicos no hayan tenido éxito.

De ahí la importancia de las investigaciones por encontrar nuevas opciones terapéuticas no quirúrgicas, que vengan a complementar a las herramientas que en este sentido ya disponemos, y que nos puedan ser útiles en aquellos casos rebeldes a los tratamientos médicos tradicionales, o incluso como sustitución de aquellos, así como compatibilizar estas terapias con la búsqueda de embarazo.

La Endometriosis es una enfermedad hormono-dependiente, y en base a esta característica, hemos venido utilizando desde hace tiempo, fármacos que de alguna manera, bloquearan el efecto que las hormonas, fundamentalmente los estrógenos, sobre los implantes de tejido endometriósico.

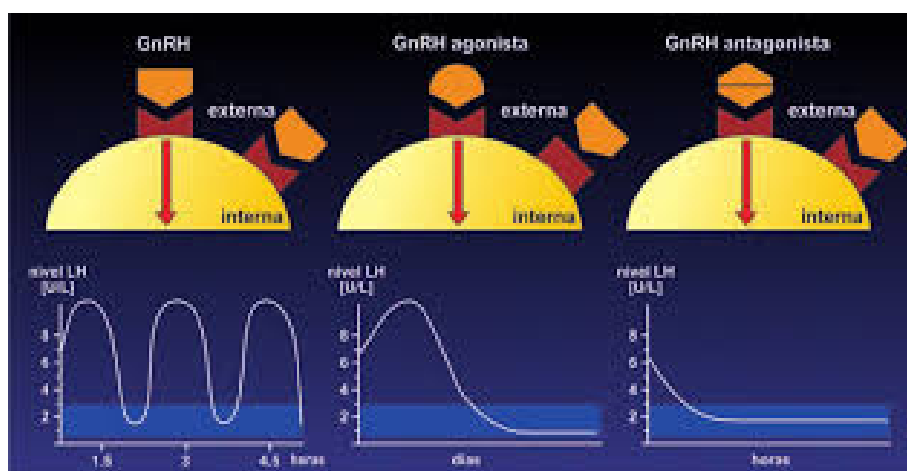


Fig. 9: Antagonistas de la Gn Rh. Mecanismo de acción.

Precisamente, esta finalidad (supresión actividad estrogénica) tiene la utilización de **Antagonistas de la Gn Rh**, cuyo mecanismo de acción difiere de los Análogos de la Gn Rh, que tradicionalmente se han venido utilizando. Fig. nº 9.

Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) surgen de la sustitución de numerosos aminoácidos en la cadena original de GnRH, y ejercen su acción por un bloqueo competitivo de los receptores de GnRH. Este bloqueo lleva a una rápida disminución de las concentraciones de gonadotrofinas en 24 a 72 horas, a diferencia del efecto de los Análogos, que tienen una acción inicial estimulante de la GnRh. (148).

Dentro de los fármacos de este tipo que están siendo utilizados el uso de antagonistas de la GnRH inyectables (cetorelix, ganirelix) está aprobado actualmente en el contexto de la tecnología de reproducción asistida. (148)

Por vía oral, disponemos del Elagolix, que es un fármaco que en los estudios que se han llevado a cabo, demuestra una buena efectividad en la disminución de la dismenorrea y dispareumia, con un buen perfil de tolerabilidad. Es un antagonista de GnRH de acción corta oral que, a diferencia de los análogos de la GnRH inyectables, produce una supresión hipofisaria y ovárica dependiente de la dosis (149).

Como efectos secundarios se refieren cefaleas, náuseas, ansiedad, sofocos, y disminución de la DMO, aunque estos cambios fueron mayores en pacientes tratadas con Agonistas de la GnRh.

Hoy por hoy, el Elagolix se encuentra en fase de experimentación. Nuestro equipo participa en un estudio multicéntrico de investigación:

“Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de Elagolix en participantes con dolor moderado a severo asociado a Endometriosis” que se ha prolongado con un estudio de extensión que acaba en Noviembre de 2015”.

Esperamos a ver los resultados que arroja este y otros estudios de investigación para ver si en el futuro podremos incorporar esta herramienta terapéutica a nuestro arsenal diario.

Por otra parte, sabemos que el tejido endometriósico de los implantes se nutre no sólo de los estrógenos procedentes del ovario, sino que a través de diversos mecanismos a nivel local, también hay una producción de

estrógenos en el mismo nódulo, creándose un círculo vicioso que favorece el crecimiento de estos implantes.

La Aromatasa es una enzima clave en la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos; esto también ocurre parece ser a nivel local en los implantes endometriósicos; así hay estudios que demuestran que la Aromatasa se expresa inapropiadamente en el endometrio eutópico y los implantes endometriales ectópicos en mujeres con endometriosis, y podría estar implicada en la síntesis local de estrógenos. De ahí que una línea de investigación sea la que utiliza a los **Inhibidores de la Aromatasa** para el tratamiento de la Endometriosis (189,190).

Como comentamos en el trabajo publicado, existen múltiples estudios de investigación que intentan demostrar la eficacia de estos fármacos en el manejo de pacientes con endometriosis. Casi todos ellos, se muestran efectivos en el tratamiento del dolor, pero éste recidiva tras la suspensión del tratamiento. Asimismo se informan de efectos secundarios diversos que limitan su uso.

Los efectos secundarios más frecuentemente relacionados con estos fármacos son dolores de cabeza, sofocos, cambios de humor, dolores musculares, y sangrado. Los niveles de estradiol se suprimieron significativamente con el tratamiento, lo cual se tradujo en una tendencia a la pérdida de la DMO.

No obstante, hasta ahora, son los únicos fármacos aceptados ya para su utilización en el manejo del dolor asociado a la endometriosis; sin embargo, como vemos, su uso está limitado por sus efectos secundarios, y habrá que seguir investigando nuevas formas de utilización, dosis, selección de pacientes adecuada,... para obtener un mejor beneficio de su uso en nuestras pacientes.

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) en su última directriz (150) recomienda el uso de Inhibidores de la Aromatasa asociados a otro tratamiento hormonal (anticonceptivos orales, progestágenos, o análogos de GnRH) solamente en mujeres en las que todos los tratamientos quirúrgicos y médicos han fallado (150).

Otra línea de investigación es la utilización de **Moduladores selectivos del receptor de Progesterona (SPRMs)**. Estas sustancias se definen como una nueva clase de ligandos del receptor de progesterona, que pueden comportarse tanto como agonistas, a través del estímulo de coactivadores, o como antagonistas, a través del estímulo de correpresores, de la progesterona según en qué circunstancias; así, en ausencia de progesterona, los SPRMs actúan como progestinas débiles. En presencia de la progesterona, también pueden mostrar propiedades débiles antiprogestagenicas en algunos tejidos, particularmente en el endometrio (151). Esta propiedad justifica su uso en el tratamiento de miomas y de la endometriosis. Su mecanismo de acción se expone en la figura 10.

El Acetato de Ulipristal bloquea selectivamente la actividad de la Progesterona. También reduce la secreción de LH y FSH manteniendo unos niveles medios de estrógenos foliculares. Inhibe ovulación. Induce amenorrea. No tiene efecto estrogénico.

Estudios in vitro: indican que bloquean la expresión VEGF y por lo tanto bloquean los fenómenos de neovascularización y proliferación celular. Asimismo, aumentan la expresión caspasa 3 y Bcl-2 y Activa TNF, por lo tanto Inhibe proliferación e induce la apoptosis (191).

A través de todos estos mecanismos estos fármacos pueden ser útiles para el tratamiento de la Endometriosis y sus síntomas.

A pesar de todo esto, hay pocos estudios experimentales y muy pocos ensayos clínicos se han llevado a cabo aún, utilizando moduladores selectivos de los receptores de progesterona para tratamiento del dolor en la Endometriosis. Concretamente con Mifepristona y Asoprisnil, se han llevado a cabo 2 ensayos clínicos en los que se demuestra, que la utilización de estos fármacos frente a placebo, disminuye el dolor y puede reducir el tamaño de los nódulos en pacientes con endometriosis; sin embargo son necesarias dosis altas para conseguir efectos beneficiosos (192-194).

LOS SPRM ACTÚAN COMO AGONISTAS O ANTAGONISTAS DE LA PROGESTERONA , DEPENDIENDO DEL TEJIDO DIANA

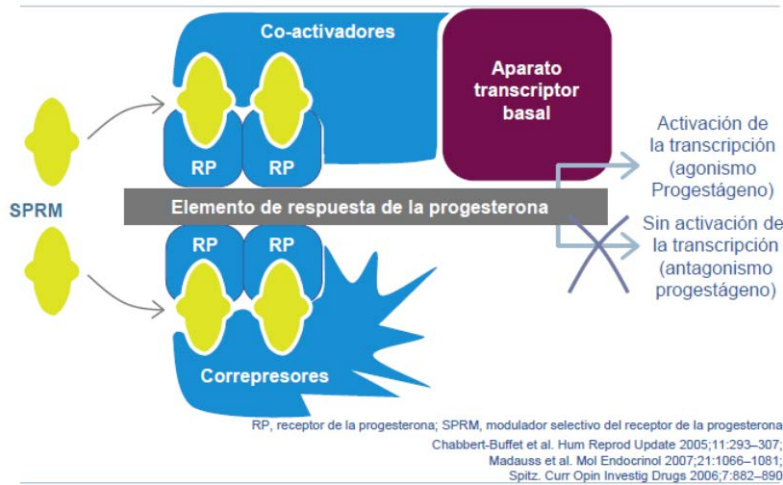


Fig nº 10. Mecanismo de acción de los SPRM.

No hubo signos clínicos ni de laboratorio derivados de la privación de estrógenos, y sus efectos secundarios fueron dolor de cabeza, dolor abdominal, vértigos, epigastralgias, náuseas, mareos, y cansancio. Como decimos más arriba, los niveles de estrógenos se mantienen, y la DMO no se ve afectada, lo cual supone una ventaja en relación con los Inhibidores de la Aromatasa.

Se trata pues de una línea de investigación abierta, que puede reportarnos nuevas posibilidades de tratamiento médico de nuestras pacientes.

Hoy en día, aún no está admitido su uso en el tratamiento de la endometriosis a largo plazo. Se necesitan más estudios y ensayos clínicos para conocer si al final podremos utilizar estos fármacos en pacientes con esta enfermedad.

El desarrollo de los implantes endometriósicos está condicionado como sabemos no sólo por influencias de tipo hormonal; hay una serie de factores de tipo inflamatorio que favorecen el desarrollo de estos implantes. Se han detectado niveles elevados de citoquinas inflamatorias agudas tales como la interleuquina-1 β , interleucina-6, y TNF (factor de necrosis tumoral) en el fluido peritoneal de mujeres con endometriosis, y que probablemente mejoran la adherencia de fragmentos de tejido endometrial sobre la superficie peritoneal. y que estas concentraciones más altas se correlacionan con la etapa de la enfermedad (195-198).

La inflamación está implicada en el crecimiento y desarrollo de los implantes endometriósicos así como en el origen del dolor; por ello, una alternativa no hormonal en el tratamiento de la endometriosis consistiría en **modular la inflamación a través de bloqueadores de estas citoquinas inflamatorias agudas como el TNF- α** (Factor de necrosis tumoral) que ya se utilizan en la actualidad en otros procesos inflamatoria tales como la enfermedad de Crohn o la Artritis Reumatoide.

En este sentido, hay algún intento de manejo del dolor en pacientes con Endometriosis con **Infliximab** comparado con placebo, con resultados no muy esperanzadores (199,200).

A pesar de todo se necesita seguir insistiendo en esta línea de investigación, pues incide sobre una de los mecanismos etiopatogénicos básicos de la Endometriosis, y porque además no tendría repercusión sobre la función ovárica, con lo que eso significa evitando los efectos secundarios de ello derivados.

Esperamos que con el tiempo, al igual que estos fármacos han demostrado ser útiles en determinadas enfermedades de patrón etiopatogénico autoinmune, lo lleguen a ser en el manejo de la endometriosis.

Otro factor implicado en el desarrollo y crecimiento de los implantes endometriósicos es la **Angiogénesis**. El tejido endometrial procedente del reflujo menstrual, es rico en diversos factores angiogénicos, que a su vez, facilitan y potencian la implantación de este tejido en otros sitios. En este sentido, varios estudios se concentran en **compuestos antiangiogénicos** como una terapia prometedora para la endometriosis. Nos estamos refiriendo a agentes como anticuerpos anti VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), endostatinas, fumagilina, e inhibidores de la COX-2.

En la figura 11 representamos esquemáticamente el proceso de neoangiogénesis y el efecto de los agentes antiangiogénicos.

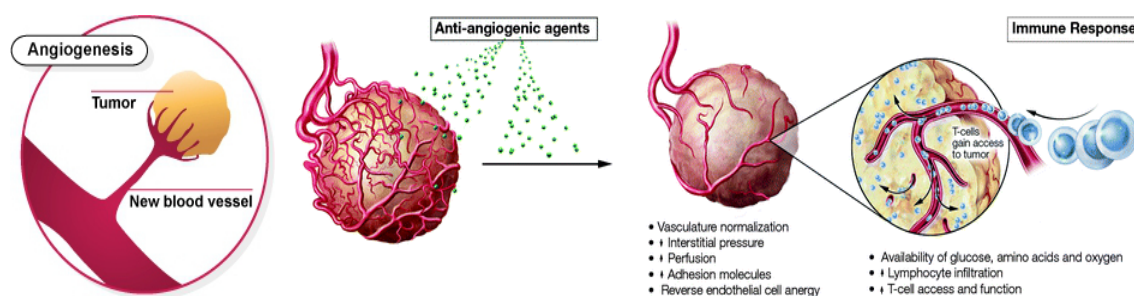


Fig. nº 11 Mecanismo de acción agentes antiangiogénicos

El **Bevacizumab** (Actividad Anti VEGF), ha demostrado in vitro efectos beneficiosos en el manejo de la endometriosis. Algunos estudios sugieren un efecto directo de bevacizumab en la reducción del crecimiento de implantes de endometrio y apoya la investigación sobre la inhibición del VEGF como una nueva modalidad terapéutica en la endometriosis (201,202).

Sin embargo, su aplicación clínica, se encuentra muy limitada por los efectos secundarios como son la hipertensión, proteinuria, hemorragia y trombosis, y la perforación gastrointestinal (203).

Abundando en este tema del uso de fármacos con actividad antiangiogénica, una línea de investigación abierta hoy en día es el tratamiento de la endometriosis con **Agonistas de la Dopamina**.

En los primeros trabajos, se demostró en un modelo experimental con endometriosis la efectividad de los agonistas dopaminérgicos para **regular el crecimiento del endotelio vascular**, controlado por los factores de crecimiento VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor).

Los investigadores han analizado los mecanismos moleculares que se activan con la administración de agonistas dopaminérgicos para conseguir los efectos antiangiogénicos.

Estos resultados indican la posibilidad de desarrollar un tratamiento con agonistas dopaminérgicos en mujeres con endometriosis, como alternativa eficaz para **reducir o eliminar las lesiones endometriósicas** que causan dolor e infertilidad.

Estos agonistas ya han demostrado su tolerancia y empleo clínico para inhibir la lactancia y como tratamiento de la hiperprolactinemia, trastorno que está muchas veces asociado a la endometriosis.

Además, parece ser que tienen **escasos efectos secundarios** en comparación con los tratamientos actuales y reducirían las lesiones sin necesidad de cirugía.

Por este motivo el estudio sobre los agonistas dopaminérgicos sigue actualmente. Es una línea de investigación prometedora, y habrá que estar muy atentos porque puede suponer una puerta abierta a la esperanza para nuestras pacientes (204-206).

Otros agentes antiangiogénicos son los de origen endógeno; en este sentido, diversos estudios sugieren que las **estatinas** pueden inhibir el crecimiento de células endometriales por un doble mecanismo de inhibición enzimática (reduciendo la HMG-CoA reductasa) y de supresión de genes que codifican proteínas implicadas en la inflamación y la angiogénesis. Se ha demostrado que la Atorvastatina produce una reducción en la expresión de COX-2 y VEGF en experimentos realizados in vivo e in vitro (207).

Más recientemente, la utilización in vitro de nuevas estatinas endógenas como la PAMAM endostatina, se ha demostrado que inhibe el desarrollo de la endometriosis través de un mecanismo antiangiogénico (208).

Bien, como vemos, existen múltiples líneas de investigación abiertas que intentan obtener beneficios terapéuticos en pacientes con endometriosis, actuando contra la actividad de neoangiogénesis que como sabemos ocurre en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad. El futuro nos dirá si finalmente estos fármacos llegarán a ser útiles para el manejo de nuestras pacientes.

Más estudios son necesarios para determinar qué estatina es la más adecuada para el tratamiento antiangiogénico de la endometriosis y para lograr la actividad antiangiogénica en dosis no tóxicas.

En este sentido, líneas de desarrollo e investigación tratan de buscar soluciones terapéuticas incidiendo sobre los mecanismos de la inflamación; tenemos que referirnos ahora a aquellos agentes que tienen actividad **inhibidora de la Ciclooxygenasa 2 (COX-2)**. Sabemos que la síntesis de prostaglandinas está mediada por la ciclooxygenasa 2 (COX-2). Su expresión se incrementa en los procesos inflamatorios y angiogénicos. Las lesiones de endometriosis y el endometrio eutópico de las pacientes con endometriosis

muestran mayores cantidades de COX-2 en comparación con los controles (209, 210).

Estudios in vitro, han demostrado que fármacos como Rofecoxib y Valdecoxib, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor en pacientes con endometriosis, pero al igual que ocurre con otros fármacos que hemos comentado anteriormente, los efectos secundarios, sobre todo de tipo cardiovascular, limitan su uso, y hoy en día no se recomiendan en el tratamiento de pacientes con endometriosis.

Para concluir nos referiremos brevemente a la utilización de fármacos **Inmunomoduladores** en el manejo de la endometriosis, basado en el papel que juegan los cambios inmunológicos en el origen y desarrollo de la enfermedad.

En este sentido, se han llevado a cabo algunos estudios utilizando la **Pentoxilifina** en pacientes con endometriosis, sin que hasta el momento se haya llegado a una conclusión útil, y aunque no se han descrito efectos secundarios importantes, no se consideran aún fármacos para recomendar en el tratamiento del dolor o la subfertilidad en nuestras pacientes.

Como comentario final de este trabajo, diremos que hemos realizado una amplia y profunda revisión del estado actual de cosas en cuanto a nuevas perspectivas terapéuticas de tipo no quirúrgico en pacientes con Endometriosis.

Las líneas de manejo con vistas a futuro de nuestras pacientes están orientadas a ser cada vez más conservadoras, en cuanto a utilización de recursos quirúrgicos, y que las opciones preferentes de manejo sean las terapias de tipo médico, basadas en los mecanismos que sabemos influyen en el origen de la enfermedad (hormonales, Inflamatorios, Inmunológicos, angiogénicos,...).

Múltiples líneas de investigación hay abiertas, algunas aparentemente con más posibilidades de éxito (Agonistas de la dopamina) y otras con menos (Inhibidores de la Ciclooxygenasa COX-2). Esperamos que el futuro vaya abriendo puertas y podamos tener nuevas opciones de manejo que vengán a complementar y/o sustituir a las ya existentes, donde se conjuguen, eficiencia en cuanto a clínica (manejo del dolor), progresión de la enfermedad

(reducción de nódulos), y mejoría de la fertilidad, todo ello con los mínimos efectos secundarios posibles.

5.3.3 PUBLICACIÓN ORIGINAL DEL TERCER ARTÍCULO (A3)

Endometriosis: alternative methods of medical treatment

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of Women's Health
11 June 2015
Number of times this article has been viewed

Leticia Muñoz-Hernando¹
Jose L Muñoz-Gonzalez¹
Laura Marqueta-Marques¹
Carmen Alvarez-Conejo¹
Álvaro Tejerizo-García¹
Gregorio Lopez-Gonzalez¹
Emilia Villegas-Muñoz²
Angel Martin-Jimenez³
Jesús S Jiménez-López¹

¹Endometriosis Unit, Service of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²Endometriosis Unit, Service of Obstetrics and Gynecology, Hospital Carlos Haya, Malaga, Spain; ³Endometriosis Unit, Service of Obstetrics and Gynecology, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, Spain

Abstract: Endometriosis is an inflammatory estrogen-dependent disease defined by the presence of endometrial glands and stroma at extrauterine sites. The main purpose of endometriosis management is alleviating pain associated to the disease. This can be achieved surgically or medically, although in most women a combination of both treatments is required. Long-term medical treatment is usually needed in most women. Unfortunately, in most cases, pain symptoms recur between 6 months and 12 months once treatment is stopped. The authors conducted a literature search for English original articles, related to new medical treatments of endometriosis in humans, including articles published in PubMed, Medline, and the Cochrane Library. Keywords included "endometriosis" matched with "medical treatment", "new treatment", "GnRH antagonists", "Aromatase inhibitors", "selective progesterone receptor modulators", "anti-TNF α ", and "anti-angiogenic factors". Hormonal treatments currently available are effective in the relief of pain associated to endometriosis. Among new hormonal drugs, association to aromatase inhibitors could be effective in the treatment of women who do not respond to conventional therapies. GnRH antagonists are expected to be as effective as GnRH agonists, but with easier administration (oral). There is a need to find effective treatments that do not block the ovarian function. For this purpose, antiangiogenic factors could be important components of endometriosis therapy in the future. Upcoming researches and controlled clinical trials should focus on these drugs.

Keywords: pharmacological treatment options, aromatase inhibitors, GnRH antagonists, selective progesterone receptor modulators, anti-TNF- α , endometrial tissue, antiangiogenic factors, hormonal treatments

Introduction

Endometriosis is an inflammatory estrogen-dependent disease defined by the presence of endometrial glands and stroma at extrauterine sites. It affects between 6% and 10% of women in reproductive age and causes a broad spectrum of pain symptoms ranging from no symptoms to severe dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, chronic pelvic pain, and infertility.¹

The main purpose of endometriosis management is alleviating pain associated to the disease. This can be achieved surgically or medically, although in most women a combination of both is required.² Long-term medical treatment is needed in most women; unfortunately in most women, pain symptoms recur between 6 months and 12 months once treatment is stopped.

Current medical treatments are based on two mechanisms of action: anti-inflammatory and hormonal.³ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used commonly in women with dysmenorrhea, although there is not enough evidence to admit that they are effective in the treatment of endometriosis related pain, and there is lack of evidence to recommend one NSAID among the others.⁴

Hormonally active drugs act by blocking the ovarian function and creating a more stable hormonal environment.³ Hormonal drugs currently used for the

Correspondence: Jesús S Jiménez-López
Endometriosis Unit, Service of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Córdoba s/n, E-28041 Madrid, Spain
Tel +34 91 390 8376
Fax +34 91 390 8376
Email jjimenez.hdoc@salud.madrid.org; jjimenezme35426@gmail.com

submit your manuscript | www.dovepress.com

Dovepress

<http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.578829>

International Journal of Women's Health 2015:7 595–603



© 2015 Muñoz-Hernando et al. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution — Non Commercial (unported, v3.0) License. The full terms of the License are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the License are administered by Dove Medical Press Limited. Information on how to request permission may be found at: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

595

treatment of pain associated to endometriosis are hormonal contraceptives, progestogens and anti-progestogens, gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists and antagonists, and aromatase inhibitors.⁵

Hormonal contraceptives reduce pain associated to endometriosis, by oral, transdermal, or vaginal administration.^{6–8} Progestogens (medroxyprogesterone acetate, oral or depot, dienogest, cyproterone acetate, norethisterone acetate, danazol, levonorgestrel intrauterine device) and anti-progestogens (gestrinone) are also recommended to reduce endometriosis-associated pain.^{5,9–11} GnRH agonists, with and without add-back therapy, are effective in the relief of endometriosis-associated pain, but can be associated with severe side effects.¹² There is insufficient evidence to recommend one among the others, as all hormonal drugs have shown efficacy in the treatment of pain associated to endometriosis. Clinical decision should take into consideration side effects, patient preferences, efficacy, costs, and availability.⁵

All the drugs with proven efficacy in the treatment of pain associated to endometriosis are hormonal drugs and have a contraceptive action. Endometriosis mainly affects women in their reproductive age; hence, these treatments can be inconvenient in the case of gestational desire. There is a need for new medications, effective in the treatment of pain, with an acceptable side effects profile, suitable for long-term use, with no contraceptive effect, and safe to use in the early pregnancy.

In this paper, we present a review of current evidence in the efficacy of newer drugs used for the treatment of endometriosis, such as aromatase inhibitors, GnRH antagonists, and selective progesterone receptor modulators (SPRMs), as well as other new compounds that are under study and still not in clinical use. A brief summary of the studies discussed is tabulated in Table 1.

Materials and methods

The authors conducted a literature search for English original articles, related to new medical treatments of endometriosis in humans, including articles published in PubMed, Medline, and the Cochrane Library. Selection criteria included randomized clinical trials (RCTs), observational trials, open-label nonrandomized trials, and case reports related to medical treatments for endometriosis. The Cochrane Library was searched for reviews.

Keywords included “endometriosis”, matched with “medical treatment”, “new treatment”, “GnRH antagonists”, “Aromatase inhibitors”, “selective progesterone receptor modulators”, “anti-TNF α ”, and “antiangiogenic factors”.

Results

GnRH antagonists

The main mechanism of action of GnRH antagonists is competitive receptor occupancy of GnRH receptors; but, unlike agonists, they do not stimulate the gonadotropin release. Therefore, an immediate and reversible suppression of gonadotropin secretion is achieved.¹³ For these reasons, using a GnRH antagonist presumably should be as effective as using a GnRH agonist in the management of endometriosis.¹³ The use of injectable GnRH antagonists (cetrorelix, ganirelix) is currently approved in the context of assisted reproductive technology.¹³

Elagolix is an oral short-acting GnRH antagonist that, unlike injectable GnRH analogs, produces a dose-dependent suppression of pituitary and ovarian hormones in women. That is, elagolix produces partial ovarian suppression at lower doses and full suppression at higher doses.¹⁴

In a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase II study,¹⁴ elagolix treatment significantly improved dysmenorrhea and dyspareunia during the first 12 weeks of treatment. Elagolix showed an acceptable safety and tolerability profile in this study. Treatment-related adverse events were generally mild to moderate in severity and were consistent with the drug's mechanism of action. The most common ones (in elagolix treatment groups compared with placebo) were headache, nausea, and anxiety. Overall, the median number of hot flashes per day was slightly larger in the elagolix treatment groups. Minimal bone mineral density (BMD) changes were observed with elagolix treatment over the 24 weeks of treatment, but this reduction was lower than the changes observed after 3 months of treatment with the GnRH agonist leuprolide acetate.¹⁴

Elagolix is a potential new strategy for achieving partial estrogen suppression in women with endometriosis-related pain, with an acceptable safety profile. However, additional, more robust studies are warranted, and presently there is no strong evidence on the efficacy of GnRH antagonists for endometriosis-associated pain.⁵

Aromatase inhibitors

Aromatase is a key enzyme in synthesizing estrogens from androgens, being involved in the conversion of androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively.¹⁵

Several studies suggest that aromatase is inappropriately expressed in the eutopic endometrium and ectopic endometrial implants in women with endometriosis as well as in several types of malignant tumors.¹⁶ The expression in

Table 1 Studies discussed in this publication

Drug	Study	Treatment	Main results	Side effects	Current status
GnRH antagonists	Diamond et al ¹⁴	RCT eligolix 150 mg or 250 mg/day or placebo during 3 months	Eligolix improved dysmenorrhea and dyspareunia	Headache, nausea, anxiety, hot flashes	Phase III RCT
Aromatase inhibitors	Soysal et al ¹⁸	RCT anastrozole 1 mg/day with goserelin 3, 6 mg/4 weeks or goserelin alone for 6 months	Longer pain-free interval and lower recurrence rate with combination	Loss of BMD with combination, but not osteoporosis or osteopenia	Use of aromatase inhibitors associated to another hormonal treatment (oral contraceptive pills, progestogens or GnRH analog) recommended only in women in whom all surgical and medical treatments have failed
	Alborzi et al ¹⁹	RCT letrozole 2, 5 mg/day or triptorelin 3, 75 mg/4 weeks or case control for 2 months	No differences in pregnancy rate and endometriosis recurrence	Not reported	
	Roghaei et al ²⁰	RCT letrozole 2, 5 mg/day or danazol 600 mg/day or placebo for 6 months	Reduction in pain scores in treatment groups	Not reported	
Aromatase inhibitors (continuation)	Alawadi et al ²¹	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and norethindrone acetate 2, 5 mg/day for 6 months	Reduction in laparoscopically visible endometriotic lesions and pain scores	No changes in BMD Mild hot flashes, vaginal spotting, mood swings, and headaches	No changes in BMD
	Remorgida et al ²²	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and norethindrone acetate 2, 5 mg/day for 6 months	Reduced pain symptoms	No changes in BMD Quick recurrence after treatment	
	Ferrero et al ²³	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and norethindrone acetate 2, 5 mg/day or norethindrone acetate alone for 6 months	Reduced pelvic pain and dyspareunia	Weight gain, mood swings, weakness No changes in BMD More frequent in letrozole group (bleeding, joint pain, myalgia, weight gain)	
Aromatase inhibitors (continuation)	Ferrero et al ²⁴	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and norethindrone acetate 2, 5 mg/day for 6 months	Pain improvement, reduction in gastrointestinal symptoms		Headache, hot flashes, mood changes, muscle aches, and breakthrough bleeding No change in BMD No changes in BMD Vaginal bleeding, weight gain, abdominal bloating Ovarian cysts with combination No change in BMD No severe adverse events
	Amsterdam et al ²⁵	Open-label nonrandomized anastrozole 1 mg/day and ethinylestradiol 20 µg/day and levonorgestrel 0, 1 mg/day for 6 months	Reduction in pain scores		
	Remorgida et al ²⁶	Open-label nonrandomized letrozole 2, 5 mg/day and desogestrel 75 µg/day for 6 months	Improvement in dysmenorrhea and dyspareunia		
	Hefler et al ²⁷	Anastrozole vaginal 0, 25 mg/day for 6 months	Improvement in dysmenorrhea No improvement in chronic pelvic pain		

(Continued)

Table 1 (Continued)

Drug	Study	Treatment	Main results	Side effects	Current status
SPRMs	Kettel et al ¹¹⁵	Open clinical trial, mifepristone 50 mg/day for 6 months	Improvement in pelvic pain	Not significant	Need for more RCT Open-label study with ulipristal under recruitment RCT telapristone under recruitment (Phase II)
Anti-TNF- α	Chwalisz et al ¹⁶	RCT aspirin 5, 10 or 25 mg/day or placebo for 3 months	Reduced nonmenstrual pelvic pain and dysmenorrhea	Mild and self-limiting	
	Koninckx et al ¹⁶	RCT infliximab 5 mg/kg or placebo 3 months prior to surgery	No differences in pain scores	Myalgia, mild infusion reaction, acute tonsillitis, leukemia	No important benefit effect Need for more RCT
Antiangiogenic factors Cyclooxygenase 2 inhibitors	Machado et al ¹³	RCT rofecoxib 25 mg/day or placebo for 6 months	Improvement in pelvic pain and dysmenorrhea	Not significant (not reported)	Rofecoxib has been withdrawn from the market (severe cardiovascular effects in long-term users) No current evidence for using pentoxifylline
Pentoxifylline	Kamencic and Thiel ¹⁰	RCT pentoxifylline 800 mg/day or control group after surgery for 3 months	Improvement in pain at 2 and 3 months after surgery	Not reported	
	Alborzi et al ¹⁷¹	RCT pentoxifylline 800 mg/day or placebo after surgery for 6 months	No differences in pregnancy rates and recurrence of symptoms	Not reported	
	Balasch et al ¹⁷²	RCT pentoxifylline 800 mg/day or placebo for 12 months	No difference in pregnancy rates	Not reported	
	Creus et al ¹⁷³	RCT pentoxifylline 800 mg/day or placebo for 6 months	No difference in pregnancy rates	Not reported	

Abbreviations: RCT, randomized clinical trial; BMD, bone mineral density; GnRH, gonadotropin releasing hormone; SPRMs, selective progesterone receptor modulators; TNF, tumor necrosis factor.

endometriotic tissue is still subject to some debate since the presence of aromatase by these tissues has not been confirmed by other studies.¹⁷

Only three RCTs are reported in literature^{18–20} using aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. The first of these studies evaluated the efficacy of using either a combination of anastrozole and goserelin for 6 months or goserelin alone for 6 months after conservative surgery for severe endometriosis.¹⁸ Treatment with anastrozole and goserelin during 6 months following surgery for severe endometriosis demonstrated longer pain-free intervals and lower symptom recurrence rates than treatment with goserelin alone.

Another RCT evaluated the role of letrozole with triptorelin versus case control on the pregnancy rate and the recurrence of symptoms and signs in patients with endometriosis.¹⁹ After treatment of 144 infertile women in their reproductive age by laparoscopy, they were divided into three groups: patients from group 1 who received letrozole for 2 months, patients from group 2 who were prescribed triptorelin for 2 months, and patients from group 3 remained as the control group. The results did not show significant differences among the three groups in pregnancy rates and endometriosis recurrence.

The third RCT published compared the impact of letrozole, danazol, and a placebo on pain scores after laparoscopic management of endometriosis.²⁰ Mean pain scores decreased in all groups but returned to the initial levels more quickly in the placebo group when compared to the treatment group. No analysis of BMD or recurrence was carried out after the 6-month treatment period.

An open-label nonrandomized study used letrozole plus norethindrone acetate for 6 months before a second look laparoscopy, resulting in a reduction in macroscopically visible endometriosis and a relief of pain.²¹

Three prospective, open-label, non-randomized studies used a combination of letrozole and norethindrone acetate daily for 6 months to treat premenopausal patients with endometriosis-related pain, who were unresponsive to previous treatments such as surgery and/or GnRH agonist therapy or showed disease recurrence.^{22–24} The combination treatment was more effective in reducing pain, but symptoms recurred 3 months after finishing the treatment. Letrozole caused more severe side effects.

Two open-label, non-randomized studies evaluated the efficacy of aromatase inhibitors combined with oral contraceptives in premenopausal patients with endometriosis and pelvic pain unresponsive to multiple medical and surgical

treatments.^{25,26} These treatments induced a relief of pain, but the combination of letrozole plus desogestrel induced ovarian cysts.²⁶

In another study without control group, anastrozole was administered intravaginally to ten patients with rectovaginal endometriosis.²⁷ It did not show any improvement in chronic pelvic pain.

In summary, side effects most commonly associated to the treatment with aromatase inhibitors are headaches, hot flashes, mood changes, muscle aches, and breakthrough bleeding. Estradiol levels were significantly suppressed with the treatment. Significant loss of BMD was noted in the treatment with anastrozole plus goserelin,¹⁸ but no women fell into the category of osteopenia or osteoporosis. In the other studies, no significant change in BMD was reported.

The studies published do not show a clear evidence of the effectiveness of aromatase inhibitors for the treatment of pain related to endometriosis. Major limitations to their use are recurrences after finishing treatment, severe side effects, and cost.²⁸ The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in their latest guideline⁵ recommends the use of aromatase inhibitors associated to another hormonal treatment (oral contraceptive pills, progestogens, or GnRH analogs) only in women in whom all surgical and medical treatments have failed.

Selective progesterone receptor modulators

SPRMs are defined as a new class of progesterone receptor ligands, which exhibit both progesterone agonistic and antagonistic activities.²⁹ In the absence of progesterone, the SPRMs act like weak progestins. In the presence of progesterone, they may also show weak antiprogestagenic properties in some tissues, particularly in the endometrium. This property justifies their use in the treatment of myomas and endometriosis. Only two drugs are currently approved for gynecologic use. Mifepristone is approved for the termination of pregnancy, cervical dilation, medical termination of pregnancy during the second trimester, and fetal death in utero.^{30,31} Ulipristal acetate has been approved in Europe and the United States as an emergency contraceptive, and recently the European Commission has also approved ulipristal acetate for the preoperative treatment of uterine fibroids.^{32,33}

Only two small open clinical trials have been published using mifepristone for the treatment of endometriosis. Mifepristone at 50 mg daily dose has been shown to improve pain and cause regression of endometriosis implants,³⁴ but at a

lower dose is unable to control the growth of endometriosis lesions.³⁵

A randomized placebo-controlled clinical trial using asoprisnil in the treatment of endometriosis-associated pain has been reported in an abstract form.³⁶ Subjects with a laparoscopic diagnosis of endometriosis, exhibiting moderate or severe pain at baseline were treated with asoprisnil (5 mg, 10 mg, and 25 mg) or placebo for 12 weeks. All three asoprisnil doses significantly reduced the average daily combined nonmenstrual pelvic pain/dysmenorrhea scores compared to placebo, and had a favorable safety and tolerability profile during the 3-month treatment period. There were no laboratory or clinical signs of estrogen deprivation.

Common side effects of SPRMs are headache, abdominal pain, and tenderness. They induce endometrial changes known as progesterone receptor modulator-associated endometrial changes (PAECs). The levels of estrogens are maintained, and BMD is not affected.

More number of RCTs must be developed to assess the potential benefit of SPRMs in the management of pain associated to endometriosis, and the long-term security and endometrial changes associated must be clarified. SPRMs seem to be a promising medical treatment(s) in endometriosis.

Anti-tumor necrosis factor- α

A feature of endometriotic tissue is inflammation, which is mediated by the overproduction of prostaglandins, metalloproteinases, cytokines, and chemokines. Increased levels of acute inflammatory cytokines such as interleukin-1 β , interleukin-6, and TNF (tumor necrosis factor) are detected in the peritoneal fluid of women with endometriosis, and probably enhance the adhesion of shed endometrial-tissue fragments onto peritoneal surfaces.^{37–39} A nonhormonal alternative in endometriosis treatment could be modulating inflammation by means of TNF- α blockers as currently used in other inflammatory diseases such as Crohn's disease or rheumatoid arthritis.

A small RCT has been published using infliximab, a monoclonal anti-TNF- α antibody.⁴⁰ Twenty-one patients with severe pain and a rectovaginal nodule were randomized to receive infliximab or placebo prior to surgery, but no differences were found in pain scores among both groups. Three adverse events were reported in the infliximab group: one case of acute tonsillitis, one case of mild infusion reaction, and one case of acute leukemia.

There is not enough evidence to recommend the use of anti-TNF- α drugs for the treatment of pain associated to endometriosis.

More number of blind randomized controlled trials should be developed in order to define the role of infliximab in the treatment of pain associated to endometriosis, either before or after surgery, and compare it with other medical treatments and other anti-TNF- α drugs.⁴¹

Antiangiogenic factors

Endometriosis is classified as an angiogenic disease. The retrograde menstruation theory⁴² explains pathogenesis of endometriosis due to retrograde menstruation of endometrial tissue, rich in angiogenic growth factors, which implants in the peritoneum. The endometrium from patients with endometriosis reveals a higher angiogenic activity than the endometrium from healthy women, the same as is found in endometriotic lesions and peritoneal fluid from women with endometriosis.^{43–45} Several studies concentrate on antiangiogenic compounds as a promising therapy for endometriosis.⁴⁶

Growth factor inhibitors

One of the most studied angiogenic factors is the vascular endothelial growth factor (VEGF). The development of anti-VEGF antibody has proved in vitro efficacy in preventing the establishment of endometriotic lesions.^{47–49} Bevacizumab has demonstrated in vitro activity against endometriotic lesions,⁵⁰ but clinical application appears to be limited because of its severe side effects, which include hypertension, proteinuria, hemorrhage and thrombosis, and gastrointestinal perforation.⁵¹

Another antiangiogenic factor, 2-methoxyestradiol, tested in studies for cancer, suppresses lesion growth with minimal toxicity.^{52,53} Pharmacokinetic problems due to its extensive first-pass metabolism should be resolved before new clinical trials are conducted.

The future in antiangiogenic therapy for endometriosis seems to be factors which blockade different pathways in the angiogenic cascade.

Endogenous angiogenesis inhibitors

Endostatin is an endogenous antiangiogenic factor that inhibits the development of new vessels. Some studies have shown the inhibition of developing endometriotic lesions⁴⁹ without affecting fertility.⁵⁴ Angiostatin, another endogenous inhibitor of angiogenesis, has been used to treat endometriotic lesions in mice but it disrupts normal ovarian function.⁵⁵

This problem should be solved in order to advance the use of this agent.

Fumagillin analog

Fumagillin, an antibiotic produced by *Aspergillus fumigatus*, shows antiangiogenic activity. Some synthetic derivatives have been developed as well. Only caplostatin shows same antiangiogenic activity in endometriosis lesions but without toxic effects on the female reproductive system and neurotoxicity;⁵⁶ hence, it can be candidate for future research in antiangiogenic therapy for endometriosis.

Statins

Statins, lipid-lowering drugs, have shown antiangiogenic activity in high doses.⁵⁷ Studies with atorvastatin have demonstrated antiangiogenic activity in endometriotic lesions, without side effects on reproductive function.^{58,59} More studies are necessary to ascertain which statin is the most suitable for the antiangiogenic treatment of endometriosis and to achieve antiangiogenic activity at nontoxic doses.

Cyclooxygenase 2 inhibitors

Prostaglandin synthesis is mediated by cyclooxygenase 2 (COX-2). Its expression is increased in inflammatory and angiogenic processes. Endometriotic lesions and eutopic endometrium of patients with endometriosis show higher amounts of COX-2 when compared with controls.^{60,61}

Studies in animals have shown that treatment with COX-2 inhibitors prevents the implantation of endometrium to ectopic sites and induces the regression of established endometriotic lesions.^{62,63} A randomized double-blind placebo-controlled study was carried out in 28 women using 25 mg of rofecoxib a day during 6 months.⁶⁴ The results showed more effective control of pain in the rofecoxib group than in the placebo group, with no significant side effects.

The results of in vitro studies and this clinical trial presented the COX-2 inhibitors as the ideal option for the treatment of pain associated to endometriosis. However, rofecoxib and valdecoxib have been removed from the market because of severe cardiovascular effects in long-term users.⁶⁵

A study in mice compared the response in endometriotic lesions to celecoxib, anastrozole, or their combination.⁶⁶ Celecoxib was the only treatment that significantly reduced the number of lesions established per mouse, lesion size, and vascularized area. In addition, cell proliferation was significantly diminished and apoptosis was significantly enhanced by both individual treatments. When the therapies

were combined, their effects were reversed. These results confirm that celecoxib and anastrozole separately decrease endometriotic growth, but when combined they might have antagonizing effects.

There is currently not enough evidence to recommend the use of COX-2 inhibitors for the relief of pain in women with endometriosis, as it is not under clinical trials and for short-term treatment of severe forms of the disease.

Immunomodulators: pentoxifylline

Changes in the immune system play an essential role in the pathogenesis of endometriosis.⁶⁷ For that reason, immunomodulatory agents, such as pentoxifylline, have been suggested for the treatment of endometriosis.⁶⁸ Pentoxifylline has shown antiangiogenic effects in the development of endometriotic lesions in rats,⁶⁸ is well tolerated, and does not inhibit ovulation.⁶⁹

Some clinical trials have been published comparing the use of pentoxifylline with placebo after conservative surgery,⁷⁰⁻⁷³ but there was no evidence of an increase in clinical pregnancy or improvement in pain scores. Adverse events were not reported. A recent Cochrane review concluded that there is little evidence to support using pentoxifylline as a treatment for subfertility in women with endometriosis at this time.⁷⁴

Conclusion

Hormonal treatments currently available are effective in the relief of pain associated to endometriosis. Treatments approved and recommended for this purpose include hormonal contraceptives (oral, transdermal, or vaginal administration), progestogens (medroxyprogesterone acetate oral or depot, dienogest, cyproterone acetate, norethindrone acetate, danazol, levonorgestrel intrauterine device) and anti-progestogens (gestrinone), and GnRH agonists.

Among new hormonal drugs, the only ones approved for use in the treatment of pain associated to endometriosis are aromatase inhibitors. They seem to be effective in the relief of pain, and their use is recommended for hormonal treatment in women who do not respond to other treatments.

GnRH antagonists are still under study, with currently active Phase III RCT. They are expected to be as effective as GnRH agonists, but with easier administration.

More number of randomized trials should be developed in order to confirm SPRMs' efficacy and long-term safety.

There is a need to find effective treatments that do not block ovarian function. New nonhormonal drugs are still

experimental. For this purpose, antiangiogenic factors could be important components of endometriosis therapy in the future. Upcoming researches and controlled clinical trials should focus on these drugs, in order to establish if they are really effective in relieving pain without affecting fertility.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(25):2389–2398.
- Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1552–1568.
- Streuli I, de Ziegler D, Santulli P. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(3): 291–305.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD004753.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400–412.
- Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;60:75–79.
- Davis LJ, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 3:CD001019.
- Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;93:2150–2161.
- Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD005072.
- Farquhar C, Prentice A, Singla AA, Selak V. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4: CD000068.
- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3:CD002122.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD008475.
- Huime JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet*. 2001;358(9295):1793–1803.
- Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, et al. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Reprod Sci*. 2014;21:363–371.
- Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, et al. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev*. 1994;15:342–355.
- Bulun SE, Sharda G, Rink J, Sharma S, Simpson ER. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1273–1277.
- Colette S, Lousse JC, Defrère S, et al. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24: 2133–2141.
- Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgün T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2004;19:160–167.
- Alborzi S, Hamed B, Omidvar A, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:105–110.
- Roghaei MA, Tehrani HG, Taherian A, Koleini N. Effects of letrozole compared with danazol on patients with confirmed endometriosis: a randomized clinical trial. *Int J Fertil Steril*. 2010;4:67–72.
- Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril*. 2004;81:290–296.
- Remorgida V, Abbamonte HL, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2007; 88:724–726.
- Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24:3033–3041.
- Ferrero S, Camerini G, Ragni N, et al. Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150:199–202.
- Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril*. 2005;84:300–304.
- Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47:222–225.
- Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2005;84:1033–1036.
- Colette S, Donnez J. Are aromatase inhibitors effective in endometriosis treatment? *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(7):917–931.
- Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:373–388.
- Schaff EA. Mifepristone: ten years later. *Contraception*. 2010;81: 1–7.
- Im A, Appleman LJ. Mifepristone: pharmacology and clinical impact in reproductive medicine, endocrinology and oncology. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:481–488.
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409–420.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366:421–432.
- Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertil Steril*. 1996;65:23–28.
- Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:1151–1156.
- Chwalisz K, Mattia-Goldberg C, Elger W, Edmonds A. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril*. 2004;82:S83–S84.
- Bulun SE. Mechanism of disease. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009; 360:268–279.
- Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1118–1122.
- Hornung D, Ryan IP, Chao VA, Vigne JL, Schriock ED, Taylor RN. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1621–1628.
- Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2008;23(9): 2017–2023.

41. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3: CD008088.
42. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14:422–469.
43. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grümmer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis*. 2005;8:147–156.
44. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2007;13:331–342.
45. Hur SE, Lee JY, Moon HS, Chung HW. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 expression in eutopic endometrium in advanced endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2006;12:421–426.
46. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:682–702.
47. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2889–2899.
48. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GA, et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1089–1095.
49. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW, Mayo KH, Evers JL, Groothuis PG. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril*. 2005;83:793–795.
50. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18: 614–622.
51. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788–1795.
52. Dahut WL, Lakhani NJ, Gulley JL, et al. Phase I clinical trial of oral 2-methoxyestradiol, an antiangiogenic and apoptotic agent, in patients with solid tumors. *Cancer Biol Ther*. 2006;5:22–27.
53. Kulke MH, Chan JA, Meyerhardt JA, et al. A prospective phase II study of 2-methoxyestradiol administered in combination with bevacizumab in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:293–300.
54. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MA, et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril*. 2005;84(suppl 2):1144–1155.
55. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, Ross C, Gaudie J. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol*. 2002;161:909–918.
56. Satchi-Fainaro R, Puder M, Davies JW, et al. Targeting angiogenesis with a conjugate of HPMA copolymer and TNP-470. *Nat Med*. 2004;10:255–261.
57. Dulak J, Jozkowicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2005;5:579–594.
58. Oktem M, Esinler I, Eroglu D, Haberal N, Bayraktar N, Zeyneloglu HB. High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model. *Hum Reprod*. 2007;22:1474–1480.
59. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2489–2494.
60. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 2001;16:561–566.
61. Cho S, Park SH, Choi YS, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium and ovarian endometriotic tissue in women with severe endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69:93–100.
62. Olivares C, Ricci A, Bilotas M, Barañao RI, Meresman G. The inhibitory effect of celecoxib and rosiglitazone on experimental endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;96:428–433.
63. Machado DE, Berardo PT, Landgraf RG, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis with an antiangiogenic effect in a rat model. *Fertil Steril*. 2010;93: 2674–2679.
64. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116:100–102.
65. Burnier M. The safety of rofecoxib. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(3): 491–499.
66. Olivares CN, Bilotas MA, Ricci AG, Barañao RI, Meresman GF. Anastrozole and celecoxib for endometriosis treatment, good to keep them apart? *Reproduction*. 2013;145(2):119–126.
67. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:245–263.
68. Vlahos NF, Gregoriou O, Deliveliotou A, et al. Effect of pentoxifylline on vascular endothelial growth factor C and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model. *Fertil Steril*. 2010;93:1316–1323.
69. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. New medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:319–328.
70. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15:62–66.
71. Alborzi S, Ghotbi S, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(1):54–58.
72. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 1997;12(9): 2046–2050.
73. Creus M, Fabregues F, Carmona F, Del Pino M, Manau D, Balasch J. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: a preliminary trial. *Hum Reprod*. 2008;23(8):1910–1916.
74. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007677.

International Journal of Women's Health

Publish your work in this journal

The International Journal of Women's Health is an international, peer-reviewed open-access journal publishing original research, reports, editorials, reviews and commentaries on all aspects of women's healthcare including gynecology, obstetrics, and breast cancer. The manuscript management system is completely online and includes

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-womens-health-journal>

Dovepress

a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

5.4 ARTICULO CUARTO

Cirugía Radical por Endometriosis. Análisis de calidad de vida y procedimiento quirúrgico.

Referencia: Cristina M. De la Hera Lázaro, José Luis Muñoz-González, Rocío Vellido Coteló, Alvaro Díez Álvarez, Leticia Muñoz-Hernando, Carmen Alvarez Conejo, Reyes Oliver Perez, and Jesús S Jiménez-López. Radical surgery for endometriosis: Analysis of quality of life and surgical procedure. Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology.

DOI:

ISSN: 0167-482X

Tipo de estudio: Artículo original

Estado: Artículo en revisión

Factor de impacto: 1.59 (Journal Citation Report)

Categoría: OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Posición: 47/78 (Q3) (Journal Citation Report)

5.4.1 RESUMEN ARTICULO 4 (A4)

Título

Cirugía Radical por Endometriosis. Análisis de calidad de vida y procedimiento quirúrgico.

INTRODUCCIÓN

La Endometriosis es una enfermedad benigna crónica estrógeno dependiente que afecta al 6-10 % de mujeres en edad reproductiva. Se manifiesta clínicamente en forma de dolor pélvico en el 50-60 % de las pacientes e Infertilidad en el 50% (1). Su etiología aun no está clara barajándose varias teorías, entre las que la más aceptada es la teoría de la menstruación retrógrada, así como diversos factores, genéticos, inmunológicos, ambientales,..(1,2)

La Endometriosis profunda se define como la existencia de implantes subperitoneales mayores de 5 mm, y suele afectar a otras estructuras como el rectosigma (6-35%) y el tracto urinario (1-5%). (3)

La primera opción de manejo de esta enfermedad, es el tratamiento médico, reservando el tratamiento quirúrgico para aquellos casos en los que no conseguimos nuestro objetivo con tratamiento médico.

Hay ocasiones en las que la respuesta, tanto a los diversos tratamientos médicos como quirúrgicos conservadores utilizados, no es el esperado de modo que el deterioro de la calidad de vida de las pacientes es tal, que hay que recurrir al tratamiento quirúrgico radical.

La cirugía radical consiste en la eliminación de todos los focos endometriósicos que existan en la paciente, así como histerectomía más doble anexectomía. Estas cirugías a veces suponen una gran complejidad dado que pueden afectar al tracto digestivo o urológico, y deben ser llevadas a cabo por equipos entrenados multidisciplinarios (6).

OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio es determinar la evolución en la calidad de vida en las pacientes que han sido sometidos a cirugía radical a causa de la endometriosis severa. Secundariamente, se analizaron las características clínicas y quirúrgicas de los procedimientos.

MATERIAL Y METODOS:

Entre Enero de 2009 y Septiembre de 2012, un total de 23 pacientes han sido sometidas a cirugía radical por Endometriosis. Hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo no aleatorizado (quasi experimental) analizando la evolución de su calidad de vida tras la intervención.

Actuando como su propio grupo de control, se pidió a los pacientes que rellenaran un cuestionario validado de Calidad de Vida [endometriosis Salud Perfil-5 (EHP-5)] y Escala Visual Analógica del dolor en el momento de la visita preoperatoria (un mes antes de la cirugía) y seis meses después de la intervención

El cuestionario de Endometriosis Salud Perfil-5 , es una versión a escala reducida de la EHP-30 y consta de 11 preguntas (ítems): cinco elementos (incluyendo intensidad del dolor, la impotencia funcional, el bienestar emocional, la falta de apoyo social, la propia imagen) del cuestionario básico y seis ítems del cuestionario modular (incluyendo el trabajo, las relaciones sexuales, y la infertilidad, tratamiento, y la relación con los niños y los profesionales de la medicina) La puntuación dada a cada elemento osciló entre 0 y 4 (nunca = 0, rara vez = 1, a veces = 2, con frecuencia = 3, siempre = 4 y no es relevante si no es aplicable)..

La escala analógica visual de dolor (VAS) comprende una línea horizontal de 10 cm de longitud anclado por los descriptores verbales "sin dolor" (puntuación de 0) y "el peor dolor imaginable" (puntuación de 10). Se pidió al paciente que coloque una línea perpendicular a la línea de VAS en el punto que representó a su intensidad del dolor.

Analizamos también diversas variables como edad, paridad, cirugías previas, así como aspectos relacionados con la intervención y complicaciones.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS, versión 17.0. Especial importancia se ha dado a los resultados derivados de la mejora en la calidad de la vida del paciente después de la cirugía que se han comparado con los obtenidos antes de la intervención. La significación estadística se consideró como $p < 0,05$.

RESULTADOS:

Entre Enero 2009 y Septiembre de 2011, hemos realizado total de 183 intervenciones por endometriosis e nuestro centro. En 23 casos (12,5%) el procedimiento consistió en una cirugía radical.

Características de las pacientes: (Tabla 1).

La edad media de los pacientes fue de 38,61 años (Rango 28-45). Un 30,4% (7) de las pacientes eran nuligestas. Antes de la cirugía radical, los síntomas más frecuentes fueron la dismenorrea (78,3%) y la dispareunia (47,8%). Un total de 8 pacientes (34,8%) habían sido tratadas en la Unidad de Dolor, 6 (28%) habían sido tratadas con un DIU de Liberación lenta de levonorgestrel, 6 (28%) fueron tratados con análogos de GnRH para inducir pseudomenopausia y 18 (73.9%) de las pacientes habían sido sometidos a cirugías previas para la endometriosis, hasta 3 intervenciones en el 13% (3) casos.

Procedimiento quirúrgico y complicaciones: (Tabla2).

En todas las pacientes, 23 (100%), se realizó histerectomía total asociada a anexectomía bilateral en 22 (95 %) y unilateral en 1 (4,3%).

En 9 pacientes (39%), la cirugía se realizó en colaboración con equipo de Cirugía General por estar involucrado el aparato digestivo; En 2 casos fue necesaria la colaboración de equipo de Urología por estar implicado el sistema urinario.

La vía de acceso fue la laparoscopia en 19 casos (82,6%), el resto precisó laparotomía.

La tasa de complicaciones fue del 30,4% (7) de las que 4 casos (17%) fueron complicaciones mayores (2 fistulas rectovaginales y 2 fistulas intestinales), que fueron resueltas posteriormente. No ocurrieron trastornos neurológicos. Hasta el momento actual, ninguna paciente ha necesitado nueva intervención por persistencia o recidiva del dolor.

Respuesta a los cuestionarios de calidad de vida: (Tabla 3)

- Respuesta a los cuestionarios.

Cuestionario EHP-5: La tasa de respuesta fue del 100% de los casos tanto antes como 6 meses tras la cirugía.

Como se muestra en la tabla 3, antes de la cirugía los peores puntuaciones fueron para los aspectos de impotencia funcional (media 3,2 de 4), dispareunia (media 2,8 de 4), dolor (media 2,7 de 4) y el bienestar emocional (media 2,6 sobre 4). Seis meses después de la cirugía, todos estos aspectos tuvieron una puntuación más baja, lo que significa una mejoría en todos los aspectos, que fue estadísticamente significativa salvo en el apartado relacionado con los deseos genésicos.

Las pacientes refirieron una mejoría significativa del dolor (0.17 de 4), impotencia funcional (0.35 de 4), bienestar emocional (0.48 de 4), la autoimagen (0,26 de 4) y dispareunia (0.68 de 4).

En cuanto a los resultados de la escala analógica visual de dolor un mes antes y seis meses después de la cirugía. La puntuación media dada antes de la cirugía fue de 8,6, mientras que disminuido a 1,5 después de la cirugía, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa

5.4.2 DISCUSIÓN:

El manejo terapéutico de una paciente con endometriosis tiene 2 vertientes, o aspectos fundamentales por las que siempre hay que preguntar: Por un lado los deseos genésicos, y por otro lado la calidad de vida. Lo ideal es poder establecer estrategias terapéuticas que persiguieran los 2 objetivos de forma conjunta; sin embargo con frecuencia la estrategia de manejo de la paciente varía según que sus deseos genésicos sean primordiales o bien que lo que la paciente desee fundamentalmente sea mejorar su calidad de vida. Como ya hemos apuntado en otros apartados de este trabajo, la Individualización es una característica fundamental en el manejo de las pacientes con endometriosis.

En el presente trabajo, abordamos uno de estos aspectos. Nos referimos a la repercusión que la enfermedad tiene sobre la calidad de vida de las pacientes afectadas; impacto que puede llegar a ser de tal envergadura que

lleva a tomar la decisión de realizar una cirugía radical, como ocurre en nuestro caso.

También abordamos algunos aspectos relacionados con la cirugía y sus posibles complicaciones.

Como ya hemos venido apuntando en los trabajos anteriores, en relación con la endometriosis, podemos encontrarnos todo un abanico de posibilidades de presentación y evolución clínica; desde pacientes totalmente asintomáticas, hasta pacientes con un gran deterioro de su calidad de vida, con importante repercusión no sólo en cuanto a dolor, sino también sobre la esfera familiar, social, laboral, sexual,.. Todo ello puede conllevar tal impacto emocional que son pacientes que con frecuencia requieren algún tipo de apoyo psicológico.

No existen muchos estudios sobre calidad de vida en mujeres con endometriosis y los que existen a veces presentan un sesgo de selección importante, no representativos de todas las mujeres con esta enfermedad, y los resultados pueden variar de un estudio a otro.

El estudio GSWH (Global Study of Women`s Health) es el primer estudio epidemiológico prospectivo para conocer el impacto global de la endometriosis. Se ha realizado en 1.418 mujeres de 18 a 45 años de edad de 10 países. Las pacientes padecían de dolor pélvico y tenían programada una laparoscopia. (211).

Al comparar los resultados de las mujeres con endometriosis con las del grupo control, se objetiva en las primeras peor calidad de vida, mayor pérdida de productividad laboral y mayor afectación en la realización de las tareas cotidianas. Estos resultados no deben extrapolarse a todas las mujeres con endometriosis, ya que corresponden a mujeres con dolor pélvico crónico que van a ser sometidas a una intervención quirúrgica.

En la tabla 1 se exponen los países y número de casos que participaron en el estudio.

País	Ciudad	Número casos
EEUU	San Francisco-EI Palo / Boston / Washington	93
Brasil	Campinas / Sao Paulo	173
Argentina	Buenos Aires	5
Irlanda	Dublín	46
Inglaterra	Oxford	224
España	Barcelona	107
Alemania	Leuven	104
Italia	Siena / Roma	155
Nigeria	Ibadan	81
China	Shangai / Guangzhou	430

Tabla 1: Global study of women's health

Las mujeres con endometriosis avanzada suelen presentar una morbilidad psicológica elevada, fundamentalmente depresión y ansiedad. Esta elevada frecuencia es similar a las observadas en otras poblaciones de pacientes con enfermedades crónicas, que están mejor estudiadas, aunque la relación entre los trastornos psicológicos y la endometriosis no está clara y parece que están involucrados numerosos factores en su desarrollo.

Recientemente Fried et al han publicado un trabajo en el que valoran la repercusión sobre la calidad de vida y las tendencias hacia la ansiedad y depresión en pacientes con endometriosis. (161). Utilizando cuestionarios sobre calidad de vida en endometriosis y sobre tendencia a la ansiedad y depresión en 62 pacientes con endometriosis y los comparan con 61 controles. Concluyen que el impacto de la endometriosis en la calidad de vida en su medio, fue menor que en otros estudios, pero equivalente a otras condiciones médicas crónicas. Sin embargo, la presencia elevada de ansiedad y síntomas depresivos indica la necesidad del tratamiento psicosomático de estas pacientes.

Se recomienda explorar síntomas depresivos en las mujeres con endometriosis que presentan dolor pélvico crónico, mediante escalas que miden de manera específica la dimensión psicológica del dolor y que actualmente son poco usadas fuera del contexto de ensayos clínicos.

En una revisión sobre este tema publicada en 2012 que abarca un total de 591 pacientes en 39 estudios que cumplían unos criterios de inclusión se

concluye que: “la calidad de vida relacionada con la salud indudablemente se vio afectada en las mujeres con endometriosis y el tratamiento médico o quirúrgico para aliviar el dolor podría restablecer parcialmente esta deficiencia” (160).

La repercusión socioeconómica también es importante. Para hacernos una idea de la importancia de estos hechos nos referimos a un trabajo publicado en 2012 (162), en el que se realiza un estudio multicéntrico que incluyó a 909 pacientes con endometriosis y se calcularon los costes y la calidad de vida de estas pacientes tratadas en centros de referencia. El análisis de datos demostró que el coste medio anual global por mujer era € 9.579. Los costes de la pérdida de productividad de € 6298 por cada mujer, eran el doble de los costes del cuidado de la salud de € 3113 por cada mujer. Estos datos son similares a los datos referentes a otras enfermedades crónicas como la Diabetes, la Enfermedad de Crohn y la Artritis Reumatoide (162).

Existen diversas formas e instrumentos de medida de estos aspectos.

Respecto a la calidad de vida, existen cuestionarios estándar y cuestionarios específicos de la enfermedad. Entre los genéricos están el SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36) que es un instrumento multidimensional que ha demostrado una buena sensibilidad al cambio en las mujeres con endometriosis y el SF-12 (Medical Outcome Study Short Form-12) que es una simplificación de la escala anterior.

Entre los específicos de endometriosis tenemos el EHP-30 (Endometriosis Health Profile-30) que mide de manera global las consecuencias que produce el dolor en las siguientes dimensiones: movilidad, autocuidados, actividad habitual, dolor-disconfort, ansiedad-depresión y el EHP-5 (Endometriosis Health Profile-5). Es una simplificación de la escala anterior (212,213).

La utilidad de estos cuestionarios radica en que nos permiten cuantificar conceptos relacionados con la calidad de vida y una vez cuantificados, comparar resultados entre diversas series así como medir la eficacia de los tratamientos empleados en las pacientes.

Nuestro trabajo ha consistido en valorar y cuantificar el cambio experimentado en la calidad de vida de un grupo de pacientes a las que hemos realizado una cirugía radical por Endometriosis, como último recurso

terapéutico ante la mala calidad de vida y la nula respuesta a otras opciones terapéuticas.

Hemos aplicado el test Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) que consta de cinco elementos (incluyendo dolor, la impotencia funcional, el bienestar emocional, la falta de apoyo social, la propia imagen) del cuestionario básico y seis ítems del cuestionario modular (incluyendo el trabajo, las relaciones sexuales, y las preocupaciones acerca de la infertilidad, tratamiento, y la relación con los niños y los profesionales de la medicina). Las pacientes han respondido al cuestionario, 1 mes antes de la intervención quirúrgica y 6 meses después.

Otra herramienta para cuantificar, en este caso el dolor exclusivamente, es la Escala Visual Analógica. Tabla marcada del 0 al 10 (0: no dolor 10: máximo dolor), y donde la paciente marca el punto donde se encuentra. También hemos utilizado este en nuestras pacientes, 1 mes antes y 6 meses después de la cirugía.

Cuando analizamos algunas características de nuestro grupo de estudio veremos que la edad media es de 38,6 años. Este dato ya nos debe hacer pensar, que el deterioro de calidad de vida de las pacientes debía ser muy importante. No es nada fácil plantear una cirugía radical a una paciente joven, y más aún cuando no se han cumplido sus deseos genésicos, lo que ocurre como vemos en la tabla I en el 30,4 % de las pacientes de nuestra serie.

Otra dificultad añadida a la hora proponer este tipo de cirugía, es el hecho de que muchas pacientes, tienen el antecedente de cirugías previas, lo que incrementa la complejidad de la intervención y aumenta las posibilidades de complicaciones. En nuestro caso, 17 pacientes (73,9%) tenían el antecedente de cirugías previas que ascendían a 3 cirugías en el 13% de los casos.

Dentro de las formas de endometriosis, la endometriosis profunda suele ser la que con más frecuencia produce sintomatología más severa, a veces rebelde a múltiples tratamientos. Asociado por otro lado con un diagnóstico de endometriosis que puede demorarse hasta incluso 7-8 años, lo que supone que cuando diagnosticamos la enfermedad, es frecuente

encontrarnos formas avanzadas de la misma. La afectación del tracto digestivo (6-35%) y del tracto urinario (1-5%) (214), aconsejan que estas pacientes sean atendidas en Unidades Especializadas Multidisciplinarias, constituidas por profesionales familiarizados con la enfermedad, con los medios adecuados para el estudio completo de la paciente y con la suficiente experiencia para abordar estos casos a veces muy complejos y con riesgo elevado de complicaciones. Por eso es muy importante hacer que la paciente entienda la complejidad y dificultades que presenta su intervención y como es lógico firme el correspondiente consentimiento informado. En este sentido creemos que un aspecto fundamental en estos casos es tener una buena relación médico-paciente.

En nuestra serie hemos tenido 4 casos de complicaciones mayores, que se han resuelto satisfactoriamente, aunque suponen un proceso complejo y laborioso con una elevada duración de la hospitalización.

La herramienta generalmente aceptada para estas cirugías es la Laparoscopia, pues ofrece grandes ventajas, no sólo en cuanto a tiempo de recuperación de la paciente postcirugía, sino también por las ventajas durante el procedimiento por la ampliación de imágenes, la mejor iluminación, el acceso con detalle a determinados espacios anatómicos y la mayor precisión del gesto quirúrgico. (215). Todo ello conlleva mayores ventajas y nos permite realizar procedimientos quirúrgicos con preservación nerviosa (214), evitando disfunciones neurológicas a nivel rectal, vesical o sexual. Revisando la bibliografía, múltiples autores se manifiestan en este sentido, encontrando igualmente un menor riesgo de complicaciones. (215,216).

Hemos utilizado la Laparoscopia en 19 (86,2%) de nuestras pacientes, y no hemos observado secuelas neurológicas.

Pero el objetivo principal del tratamiento quirúrgico es mejorar la calidad de vida de la paciente. Como hemos comentado, las herramientas que nos sirven para valorar este aspecto son los Test de Calidad de Vida y Escala Visual Analógica. Aplicando estos test a los 6 meses tras la intervención, del análisis de las respuestas deducimos que tras la intervención se consiguieron los resultados esperados. Las respuestas al test EHP- 5, mostraron mejoras en la puntuación global y las calificaciones en diez de los 11 ítems del test

(Dolor, impotencia funcional, bienestar emocional, falta de apoyo social,.....) que fueron estadísticamente significativas. El único ítem en el que se obtiene sólo una ligera mejoría sin significación estadística fue, como puede parecer lógico, el referente a los deseos genésicos.

Por otra parte y analizando las respuestas a la escala visual analógica, También se aprecia una mejoría significativa pues pasamos de un 8,6 a un 1,5.

Así pues, nuestras pacientes, en general, experimentaron una importante mejoría en su calidad de vida. En este sentido coincidimos con diversos trabajos en los que se valora la evolución de la calidad tras diversos tipos de cirugías por endometriosis (215-217).

Hemos hecho referencia a la dificultad que entraña plantear a una paciente joven una Cirugía Radical. En todos los casos se trata de pacientes con una calidad muy deteriorada y durante mucho tiempo, en las que se han utilizado múltiples tipos de terapias médicas, DIU de levonorgestrel y cirugías; 17 (73.9%) de nuestras pacientes ya habían sufrido algún tipo de cirugía. Es el momento en el que la paciente deja de lado sus deseos genésicos, en el caso de que no los haya completado, y su única aspiración es tener una calidad de vida aceptable.

Los resultados de nuestro trabajo nos llevan a pensar que aunque tomar la decisión de hacer una cirugía radical en una paciente joven sea difícil, en casos seleccionados puede ser la única alternativa pues las posibilidades de éxito son altas.

Podemos concluir como comentario final, diciendo que:

- Aunque existen pocos estudios sobre calidad de vida en mujeres con endometriosis y los que existen presentan un sesgo de selección importante, es innegable que la endometriosis produce en sus diversas formas, grados de deterioro de la calidad de vida que varían según la paciente, y que no siempre se corresponden con el grado de afectación de la enfermedad, si bien las formas de endometriosis profunda suelen ser las que más frecuentemente se relacionan con afectación importante de la calidad de vida.
- La Endometriosis produce un importante impacto en la vida social, laboral y sexual de las pacientes.

- La Endometriosis se asocia con frecuencia a síntomas de ansiedad y depresión, por lo que se aconseja incidir en la anamnesis de estas pacientes sobre este aspecto y además se recomienda el uso de escalas de depresión-ansiedad y calidad de vida como herramientas que permiten conocer la efectividad de los tratamientos médicos y quirúrgicos. Así como establecer técnicas de afrontamiento adaptativo y de disminución del estrés para disminuir el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida de las mujeres con endometriosis.
- Que el grado de deterioro en la calidad de vida, puede ser rebelde a múltiples tratamientos médicos y quirúrgicos, llevando a tener que tomar la decisión de someter a la paciente a una cirugía radical aun en edades que consideramos jóvenes.
- Que en general se trata de pacientes con formas avanzadas de endometriosis profunda y con cirugías previas, que deben ser manejadas en Unidades Especializadas Multidisciplinarias, siendo la herramienta quirúrgica principal la laparoscopia.
- Que, según nuestros resultados, es de esperar un grado de mejoría importante tras la Cirugía Radical, si bien hay que informar a la paciente de la complejidad y posibles complicaciones de la intervención.
- Que si en general la relación médico-paciente es importante, en las pacientes con Endometriosis, y sobre todo en estos casos, es fundamental.

5.4.3 PUBLICACION ORIGINAL DEL CUARTO ARTÍCULO

En fase de Revisión



RADICAL SURGERY FOR ENDOMETRIOSIS: ANALYSIS OF QUALITY OF LIFE AND SURGICAL PROCEDURE.

Journal:	<i>Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology</i>
Manuscript ID:	DPOG-2015-0069
Manuscript Type:	Original Research
Keywords:	treatment interventions, quality of life, pain, female health, gynecological pain

SCHOLARONE™
Manuscripts

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/dpog> Email: iboedker@liv.ac.uk

Title: Radical surgery for endometriosis: analysis of quality of life and surgical procedure.

Key words: Deep Endometriosis, Radical Surgery, Quality of Life

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/dpog> Email: iboedker@liv.ac.uk

Abstract:**Introduction:**

The main aim of this study is to determine the improvement in quality of life patients who have undergone radical surgery because of severe endometriosis.

Methods:

Between January 2009 and September 2011, a nonrandomized interventional study (quasi experimental) was carried out. 23 patients with diagnosis of severe endometriosis were included. Radical surgery including hysterectomy was performed. Acting as their own control group, the patients were asked to fill in a validated questionnaire of quality of life (EHP-5) and a visual analog scale of pain at the moment of the preoperative visit (one month prior to surgery) and six months after the surgery.

Results: Over 3 years, radical surgery for endometriosis was performed in 23 patients at our center. 73.9% of the patients had undergone previous surgery for endometriosis. In 82.6% of cases, a complete laparoscopic resection was carried out, while in 17.4% with laparotomy approach. Gastrointestinal tract resection was performed in 39.1% and urinary tract resection was necessary in 8.7%. The mean age of the patients was 38.6 years. The rate of complications was 30.4%. Six months after surgery, all items of the EHP-5 questionnaire had a lower score, which means an improvement in all aspects of quality of life related to endometriosis. The difference obtained between the scores before and after the surgery was statistically significant. The mean VAS score before surgery was 8.5, whereas it decreased to 1.4 after surgery ($p < 0.001$).

Conclusion: To perform a radical surgery is a difficult decision to make; however, it can pose out optimal results in terms of improvement of quality of life, and therefore should be considered when conservative therapy fails.

Introduction

Endometriosis is a benign, chronic, estrogen-dependent disorder that affects 6-10% of women of reproductive age. As well, it is the cause of pelvic pain in the 50-60% of cases and up to 50% of infertility [1]. Its etiology remains unclear today, although a group of risk factors have been described, such as retrograde menstruation because of obstruction of menstrual flow, exposure to diethylstilbestrol during neonatal period or prolonged exposure to endogenous estrogen [1,2].

Although endometriosis usually affects ovaries and peritoneum; deep endometriosis, defined as infiltration of the peritoneum by more than 5mm, can affect other structures. Intestinal infiltration occurs in 6-35% of cases of deep endometriosis, while urinary tract involvement has been reported in 1-5% of cases [3] (Figure 1).

The classic symptoms of endometriosis are dysmenorrhea, pelvic pain, dyspareunia, and/or infertility. When gastrointestinal or urinary structures are involved dyschezia, dysuria or hematuria may also be present. Symptomatology and diverse imaging studies can approximate the diagnosis of the endometriotic lesions; nevertheless, the final diagnosis is obtained by surgery [4,5].

Because endometriosis a chronic disease, medical treatment should be first choice while surgical procedures should be reserved for patients who do not respond to conservative treatments, and whose symptoms greatly affect their quality of life. Radical surgery is proposed for these cases.

Radical surgery for endometriosis refers to the elimination of all possible endometriosis implants found in pelvic and abdominal cavity, including hysterectomy and bilateral adnexectomy and excision of the deep endometriosis lesions that can involve the urinary and digestive organs, as well as the rectovaginal and/ or vesicouterine space [3]. It requires high specialization and multidisciplinary approach (Figure 2) [6].

The main aim of this study is to determine the improvement in quality of life in patients who have undergone radical surgery because of severe endometriosis. Secondary, we analyzed the clinical and surgical characteristics of the procedures

Methods

Between January 2009 and September 2011, a total of 23 radical surgeries for endometriosis have been performed at our center. A nonrandomized interventional study has been carried out (quasi experimental). The study was approved by the local Ethics Committee of Hospital 12 de Octubre, Madrid (Spain) (010/20008).

The inclusion criteria were: Diagnosis of endometriosis by ultrasound or previous surgery and severe symptoms because of endometriosis. All the patients included signed an informed consent for radical surgery.

Acting as their own control group, the patients were asked to fill in a validated questionnaire of quality of life [Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5)] and a visual analog scale of pain at the moment of the preoperative visit (one month prior to surgery) and six months after the surgery.

Endometriosis Health Profile-5 questionnaire, a scaled-down version of the EHP-30 contains 11 questions (items): five items (including pain, control and powerlessness, emotional well-being, lack of social support, self image) from the core questionnaire and six items from the modular questionnaire (including work, intercourse, and worries about infertility, treatment, and relationship with children and medical professionals). The score given to each item ranged between 0 and 4 (never = 0, rarely = 1, sometimes = 2, often = 3, always = 4 and not relevant if not applicable).

The visual analog scale of pain (VAS) comprises a horizontal line 10 cm in length anchored by the verbal descriptors “no pain” (score of 0) and “worst imaginable pain” (score of 10). The patient was asked to place a line perpendicular to the VAS line at the

point that represented her pain intensity.

The baseline characteristics of the patients (age, parity), the presence or absence of major symptoms associated with endometriosis (dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia or chronic pelvic pain) and the history of previous surgery for endometriosis were noted down at the preoperative visit. The type of surgery and the complications when there had been any, were checked at the medical history record.

Statistical analysis was performed with SPSS statistical package, version 17.0. Special importance have been given to the results derived from the improvement in the patient's quality of life after surgery, which have been studied with the Sign-Test, for the comparative study of non-parametric means. Statistical significance was considered as $p < 0.05$.

Results

From January 2009 to September 2011, a total of 183 interventions for suspected endometriosis have been performed at our center; 23 (12.5%) of them were considered radical surgery.

- Patients:

Characteristics of patients are listed in Table 1. The mean age of the patients was 38.61 years (Range 28-45). 30.4% (7) of the patients had no history of pregnancy. Before radical surgery, the most commonly symptoms reported were dysmenorrhea (78.3%) and dyspareunia (47.8%). 34.8 % (8) patients were treated at the Chronic Pain Unit of our center for chronic pelvic pain (CPP).

Approximately 28% (6) of patients were treated with levonorgestrel releasing intrauterine system (LNGIUS). 28% (6) of patients were treated with GnRH analogues to induce pseudomenopause. 73.9% (18) of the patients had undergone previous surgeries for endometriosis, up to 3 interventions in 13% (3) cases.

- Surgical procedure, outcome and complications:

Surgical procedures performed are listed in table 2. In all patients, surgical treatment was assessed in a multidisciplinary team consisting of gynecologists, general surgeons and urologist.

Hysterectomy was carried out in 100% (23) of patients, associated with one-sided/two-sided oophorectomy in 95.6% (22) cases. Gastrointestinal tract was involved in 9 (39.1%) patients; a multidisciplinary team consisting of gynecologists and general surgeons was necessary to perform surgery in these cases. Also, in 2 (8.7%) patients urinary tract resection was necessary and therefore, the urologists were additionally consulted. In 82.6% (19) of cases, a complete laparoscopic resection was carried out.

The rate of complications was 30.4% (7). Major complications occurred in 4 (17.4%) patients, and included two (8.6%) rectovaginal fistula and two (8.6%) intestinal anastomotic stenosis. Neurological disorders did not occur. Up to the present time, none of the patients included have needed an intervention because persistent pain.

- Response to the questionnaires.

Regarding to the results of the Endometriosis Health Profile-5 questionnaire, the initial response rate (preoperative questionnaire) was 100%. Six months after surgery, the questionnaire was completed by 100% of the patients.

As shown in table 3, before surgery the worst scores were for items of functional impotence (mean 3.2 out of 4), dyspareunia (mean 2.8 out of 4), pain (mean 2.7 out of 4) and emotional wellbeing (mean 2.6 out of 4). Six months after surgery, all items had a lower score, which means an improvement in all aspects related to endometriosis. The difference obtained between the scores before and after the surgery was statistically significant in every item except of genestic desire. The

patients referred a significant improvement of pain, functional impotence, emotional wellbeing, self-image and dyspnea.

Regarding to the results of the visual analog scale of pain one month before and six months after surgery. The average score given preoperatively was 8.6, whereas it decreased to 1.5 after the surgery, achieving statistically significant difference ($p < 0.001$).

Discussion

Endometriosis is a disease that can significantly affect quality of life and sexual function. Deep endometriosis can affect genital and extra genital systems, such as the gastrointestinal or urinary tract. Management should be carried out by a multidisciplinary team consisting of gynecologists, colorectal surgeons and urologists [3,7].

In several cases, medical treatment or conservative surgery is not enough to reduce the symptoms caused by the disease. In these cases radical surgery should be considered, particularly when the gastrointestinal tract or urinary tract are involved [3, 6,8]. Radical surgery refers to the elimination of all possible endometriosis implants found in pelvic and abdominal cavity, including hysterectomy and bilateral adnexectomy. Intestinal resection performed in cases of deep endometriosis that compromises the rectum can help to improve digestive symptoms and thereby quality of life and sexual well being [8].

In our study we have obtained an statically significant improvement in quality of life of patients six months after radical surgery. However, despite the improvement in quality of life, to perform a radical surgery is a difficult choice due to the complexity of the surgery, with a higher rate of complications. Also in many cases the genesis desire of the patient has not been satisfied.

In a study conducted by *Shakiba et al.* [9] that compared conservative surgery (n = 120) to radical surgery (n = 120) over 7 years, the author reported a rate of reoperation because of persistent or recurrent symptoms in patients which the uterus and ovaries were excised of 8%. In our study, up to the present time, none of the patients included have needed a reoperation because persistent pain.

Regarding surgical approach, it is noted in the literature that laparoscopy has been associated with lower rates of complications when it is compared with laparotomy approach (18.3% vs. 49%) (9,10-14). *Nieboer et al.* [10] further asserted that laparoscopic hysterectomy resulted in improvement in quality of life compared with laparotomy. Laparoscopic approach also allows performing pelvic nerve-sparing more easily [5]. However, there is still a high incidence of urinary, rectal and sexual neurological dysfunction described in the literature when radical surgery is performed. This can also worsen the quality of life after surgery. In our study 86.2% of the surgeries were performed with a laparoscopic approach. During the immediate and longer-term post-surgical follow-up, no associated neurological dysfunction was observed.

Although this study had only a small population of patients, most of the results were statistically significant. Based on these results, it is concluded that after radical surgery there was an improvement in all of the aspects analyzed except of questions related to genesic desire. Additionally, the improvement in the quality of life of patients was reflected in the lower score on the VAS of pain after surgery. Endometriosis is a complex disease that can affect our patient's daily life. Our study shows that radical surgery can pose out optimal results in terms of improvement of quality of life. However, due to its overall rate of postoperative complications, It should be considered when conservative therapy it is not enough and always with a multidisciplinary

approach.

Acknowledgements

The authors thank Carlos Holguera, Alvaro Tejerizo and Gregorio López for their technical assistance.

Declaration of Interest statement

Sources of support: None.

Conflicts of interest: None to be declared.

References

- [1] Giudice L.C. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:2389-98.
- [2] Cosín R, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gómez-Lechón MJ, Gilabert J, Chirivella M et al. Influence of peritoneal fluid on the expression of angiogenic and proteolytic factors in cultures of endometrial cells from women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2012; 25:398-405.
- [3] Muñoz JL, Jiménez JS, Tejerizo A, López G, Duarte J, Sánchez Bustos F. Rectosigmoid deep infiltrating endometriosis and ureteral involvement with loss of renal function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162:121-4.
- [4] Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30(9):644-8.
- [5] Deguara CS, Pepas L, Davis C. Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life?. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24(4):241-4.
- [6] Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G et al. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and

parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. Surg Endosc. 2012; 26:2029-45.

[8] Kossi J, Setälä M, Mäkinen J, P Harkki, Luostarinen M. Quality of life and sexual function 1 year after laparoscopic rectosigmoid resection for endometriosis. Colorectal Dis. 2012; 5:102-8.

[9] Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet Gynecol., 2008; 111:1285-9

[10] Nieboer TE, Hendriks JC, Bongers MI, ME Vierhout, Kluivers KB. Quality of life after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2012; 119:85-91.

Tables and figures:

- Figure 1: Great endometriotic nodule in vesico-uterine fold.
- Figure 2: The firm adhesions of the genital tract internal to the rest of pelvic organs are frequent, as in this case the sigma (called “frozen pelvis”).
- Table 1. Characteristics of the study population
- Table 2. Surgical procedure and complications (n=23)
- Table 3. Results of Endometriosis Health Profile-5 questionnaire one month prior to surgery and six months after surgery. The score given to each item ranged between 0 and 4 (never = 0, rarely = 1, sometimes = 2, often = 3, always = 4 and not relevant if not applicable).

Current knowledge on the subject.

Endometriosis is a complex disease that can impressively affect our patient's daily life and requires a multidisciplinary approach. Traditionally, Radical surgery has been

performed in resistant to conservative treatments patients. The decision to perform a radical surgery is difficult to carry out because of its complexity.

What this study adds.

The radical surgery can pose out optimal results in terms of improvement of quality of life of the patient, and therefore should be considered when conservative therapy fails deliver expected results.

Table 1. Characteristics of the study population

Parameter	Data
Number of patients (n)	23
Age (years)	38.6 (24-45)
Number of Previous pregnancy	
• 0	7 (30.4)
• 1	10 (43.5)
• 2	5 (21.7)
• 3	1(4.3)
Number of Previous Surgery	
• 0	6 (26.1)
• 1	9 (39.1)
• 2	5 (21.7)
• ≥ 3	3 (13)
Main Symptoms previous radical surgery	
• Dysmenorrhea	18 (78.3)
• Dyspareunia	11 (47.8)
• Dyschezia	9 (39.1)
• Chronic pelvic pain	8 (34.8)

Value in n(%) or Mean (Range)

Table 2. Surgical procedure and complications (n=23)

Surgical procedure	Data
Hysterectomy	23 (100)
One/Two –sided Anexectomy	22 (95.6)
Bowel resection	5 (21.7)
Rectum-vaginal nodule resection	5 (21.7)
Bladder resection	2 (8.7)
Vaginal resection	1 (4.3)
Complications	Data
Rectovaginal fistula	2 (8.6)
Intestinal anastomotic stenosis	2 (8.6)
Fever	2 (8.6)
Pelvic abscess	1 (4.3)
No complications	15 (72)

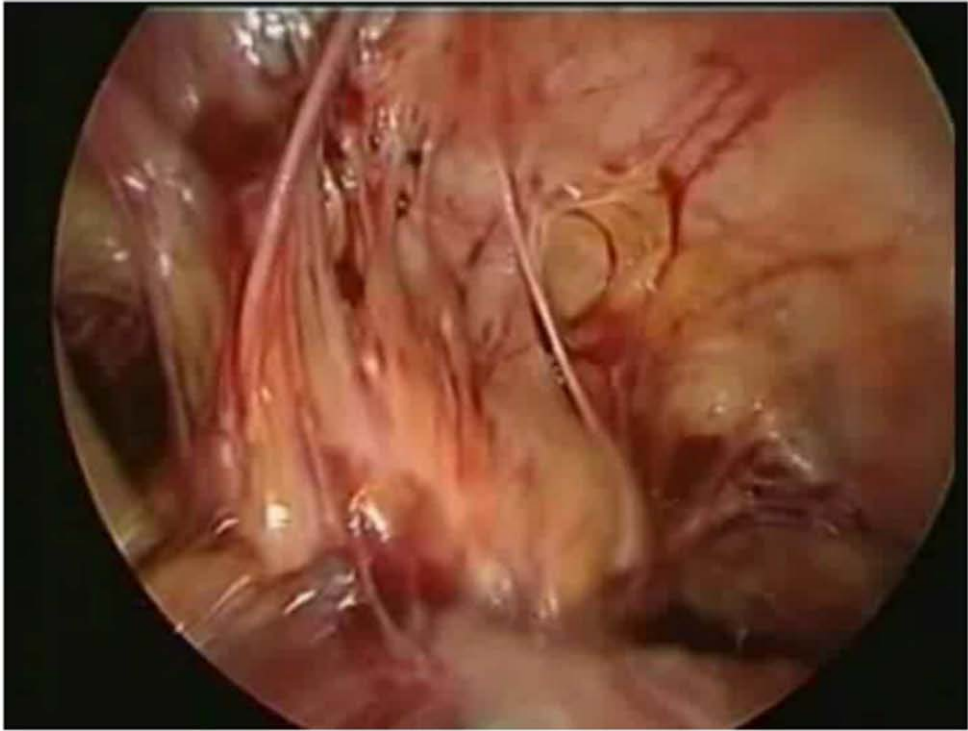
Value in n(%)

Table 3. Results of Endometriosis Health Profile-5 questionnaire one month prior to surgery and six months after surgery. The score given to each item ranged between 0 and 4 (never = 0, rarely = 1, sometimes = 2, often = 3, always = 4 and not relevant if not applicable).

ITEM	PRE-SURGERY	POST-SURGERY	p
• Pain	2'7	0'2	P<0,0001*
• Functional impotence	3'2	0'4	P<0,0001*
• Emotional wellbeing	2'6	0'5	P<0,0001*
• Lack of social support	1'3	0	P<0,001*
• Self image involvement	2'4	0'3	P<0,0001*
• Difficulty working	2'5	0'2	P<0,0001*
• Difficulty childcare	1'7	0'1	P<0,001*
• Dyspareunia	2'8	0'7	P<0,001*
• Misunderstanding for the doctor	1'2	0	P<0,0001*
• Concern for failure of treatment	2	0	P<0,0001*
• Concern for genetic Desire	1'04	0'5	P<0,7

Value in n(%) or Mean (Range)

*Statistical significance was considered as p<0.05.



Great endometriotic nodule in vesico-uterine fold.
139x111mm (96 x 96 DPI)



The firm adhesions of the genital tract internal to the rest of pelvic organs are frequent, as in this case the sigma (called "frozen pelvis").
286x191mm (96 x 96 DPI)

6. CONCLUSIONES

1. La Endometriosis es una enfermedad que puede cursar de forma silente. Puede presentar diversas formas de expresión. En muchas ocasiones es una enfermedad con afectación multiorgánica, y la expresión clínica puede ser muy desigual entre las estructuras anatómicas afectadas, lo cual permite que la afectación de algún órgano pueda pasar desapercibida.

El análisis de nuestro trabajo pone de manifiesto todas estas características de la enfermedad, explica cómo pueden llegar a producirse lesiones en determinados órganos que cuando se llega al diagnóstico son ya irreversibles.

2. Comprobamos que en un número no despreciable de casos, el diagnóstico de Endometriosis puede pasar desapercibido durante años, a pesar de que la paciente ha consultado con múltiples especialistas. En este sentido, el desconocimiento de la enfermedad por parte de una buena parte de los profesionales así como su sintomatología, a veces poco específica, favorecen el diagnóstico tardío de la enfermedad. Medidas que mejoren la información y formación de los profesionales, así como la coordinación entre diversos estamentos del sistema sanitario, son premisas necesarias para poner solución a este problema.

3. Comprobamos cómo todos aquellos procedimientos en los que el campo quirúrgico puede contaminarse con tejido endometrial, son susceptibles de complicarse con la aparición de nódulos endometriósicos en la cicatriz. La manipulación quirúrgica por nuestra parte, es responsable directa en gran medida de esta eventualidad.

4. La revisión sistemática de la literatura y los resultados de nuestra investigación, pone de manifiesto que medidas como la exteriorización del útero en el momento de la apertura de cavidad, la exhaustiva limpieza de la cavidad abdominal y de la pared después de aquellos procedimientos quirúrgicos en los que se haya manejado endometrio, el cierre del peritoneo parietal o el cambio del instrumental en el momento del cierre de la pared abdominal, son medidas preventivas útiles que debemos observar de forma obligada, para evitar la aparición de estos implantes.

5. La Endometriosis es una enfermedad cuyos mecanismos etiopatogénicos no son del todo conocidos, y que a día de hoy para el tratamiento médico utilizamos fármacos cuyo mecanismo de acción está relacionado con el componente hormonal e inflamatorio de la enfermedad.

Del metaanálisis realizado en el tercer trabajo concluimos que hay abiertas múltiples líneas de investigación basadas en otros aspectos de la etiopatogenia de la enfermedad como fármacos moduladores de los mecanismos de la inflamación, fármacos que inhiben la neoangiogénesis, mecanismo imprescindible para el crecimiento y desarrollo de los implantes endometriósicos (anticuerpos anti VEGF, Endostatinas, fumagilina o inhibidores de ciclooxigenasa..), o fármacos inmunomoduladores que actúan sobre los mecanismos inmunológicos implicados en el origen de la enfermedad.

Sin embargo, hasta el momento actual todos ellos se encuentran en fase de investigación y no son útiles en la práctica diaria, si bien abren una puerta a la esperanza de futuro para el manejo de la endometriosis, de tal manera que la mayoría de nuestras pacientes puedan ser manejadas con terapias no quirúrgicas y que además puedan ser compatibles con una función ovárica normal.

6. La endometriosis produce un importante deterioro de la calidad de vida en muchas pacientes. Los tratamientos médicos y/o quirúrgicos consiguen en gran medida mejorar la calidad de vida en un alto porcentaje de casos con endometriosis profunda. Sin embargo hay un pequeño grupo de pacientes que no responden adecuadamente. La calidad de vida de estas pacientes puede sufrir un gran deterioro. En el análisis de calidad de vida realizado en nuestras pacientes se demuestra el importante deterioro en su calidad de vida valorado en aspectos como intensidad del dolor, y la dispareunia el bienestar emocional, la sensación de falta de apoyo social, autovaloración de la imagen y autoestima, dificultad en el cuidado de los hijos, dificultades en su vida laboral,...

7. Las pacientes que han sido sometidas a un tratamiento quirúrgico radical, experimentan una importante mejoría en su calidad de vida. Esta mejoría es estadísticamente significativa en aspectos tan importantes como la intensidad del dolor y la dispareunia el bienestar emocional, la

sensación de falta de apoyo social, autovaloración de la imagen y autoestima, dificultad en el cuidado de los hijos, dificultades en su vida laboral,...

8. El abordaje quirúrgico radical en pacientes con endometriosis profunda es un procedimiento complejo en la mayor parte de los casos que requiere ser realizado por profesionales altamente cualificados en el contexto de equipos multidisciplinares. Se trata de procedimientos con altas tasas de éxito pero no exentos de complicaciones a veces graves.

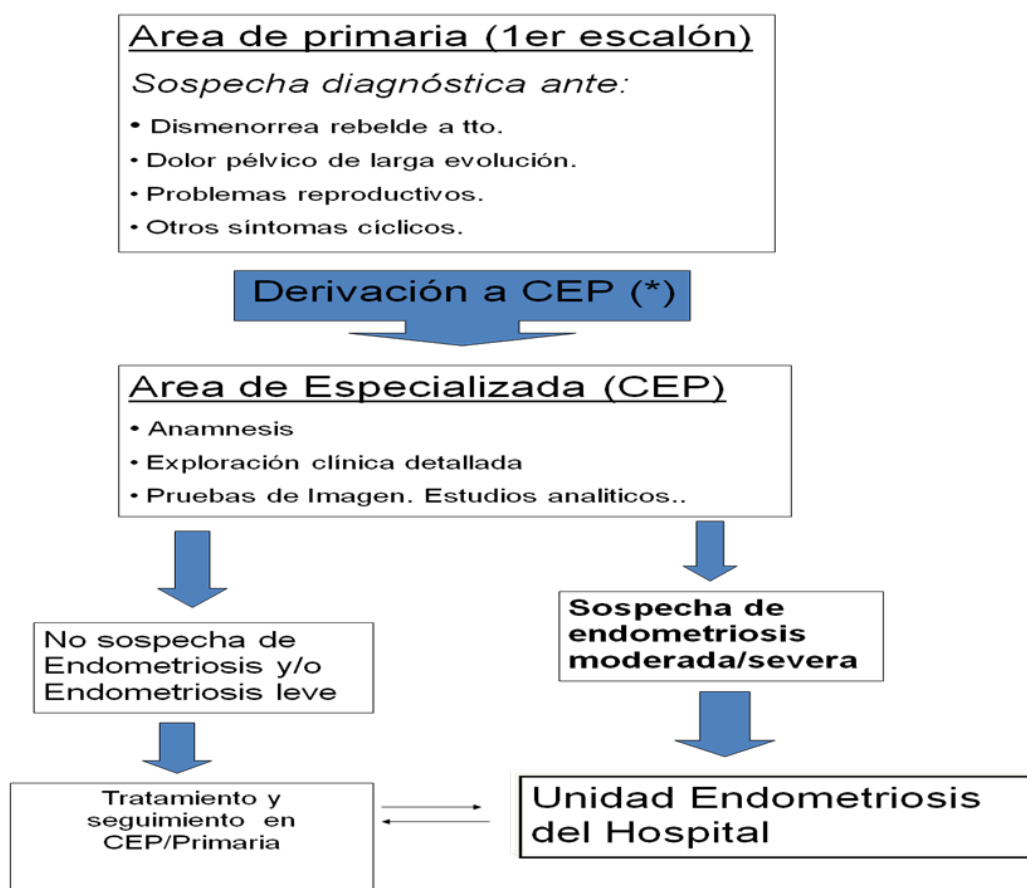
9. A la vista de nuestros resultados, el tratamiento radical se convierte en una buena opción terapéutica para aquellas pacientes con mala calidad de vida que no hayan respondido a otras opciones terapéuticas. Los resultados avalan y hacen más asumible la decisión siempre difícil de proponer un tratamiento así en pacientes, generalmente jóvenes.

7. ANEXOS

ANEXO 1

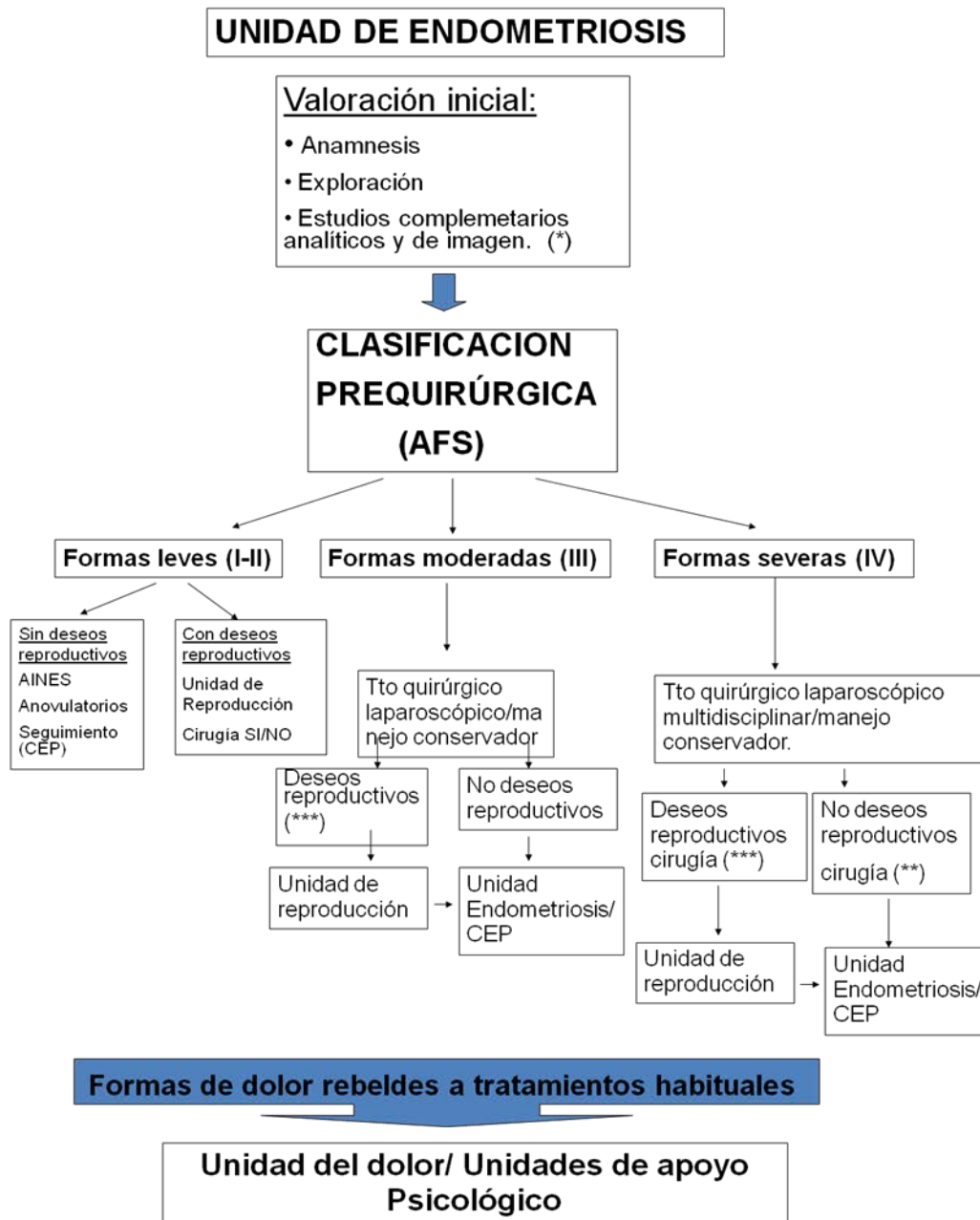
Protocolo de manejo de la Endometriosis

Servicio de Ginecología. Hospital 12 de Octubre (Madrid).



(*) Centros de Especialidades Periféricos

ANEXO 2



- 1.- (*) Ca 125, Ca 19.9, Eco (Abd./Tv/Tr.) Rx Torax, TAC. RMN. UIV,...
- 2.-Tipo cirugía (**):
Individualizado según paciente, conservadora o radical. (HT/DA/Resección intestinal, ...)
- 3.-Tipo cirugía (***)
Conservadora, estricto respeto reserva ovárica, valoración tubárica.
Antes de sentar la indicación quirúrgica, siempre valoración conjunta con U. de Reproducción)

ANEXO 3

BASE DE DATOS ENDOMETRIOSIS

UNIDAD DE ENDOMETRIOSIS
SERVICIO DE OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA
HOSPITAL 12 DE OCTUBRE (MADRID)

BASE DE DATOS ENDOMETRIOSIS

NOMBRE

Nº Hª

TELF

EDAD

PARIDAD

RAZA

ANTECEDENTES FAMILIARES:

-SIN INTERES

-ENDOMETRIOSIS

-CA OVARIO

-OTROS

ANTECEDENTES PERSONALES:

-MEDICOS

-QUIRURGICOS

-OTROS

ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS:

-SIN INTERES

-PATOLG DE OVARIO

-PATOLG UTERO

-PATOLG MAMA

-OTROS

CIRUGÍA PREVIA POR ENDOMETRIOSIS:

-NO

-QUISTECTOMÍA UNI O BIL

-ADHESIOLISIS

-TOILETTE

-OTRAS

CIRUGIAS PREVIAS ENDOMETRIOSIS Nº

CIRUGÍA PREVIA NUESTRA

-SI

-NO

COMENTARIOS ANTECEDENTES:

MOTIVO PRINCIPAL DE CONSULTA

- DOLOR
- ESTERILIDAD
- HALLAZGO ECOGRAFICO
- HUA
- SINTOMAS UROLÓGICOS
- SINTOMAS DIGESTIVOS
- OTROS

DISMENORREA

- LEVE
- MODERADA
- SEVERA

DISPAREUMIA

- LEVE
- MODERADA
- SEVERA

DISQUECIA

- LEVE
- MODERADA
- SEVERA

RECTORRAGIA

- SI
- NO

OTROS SÍNTOMAS DIGESTIVOS

- SI
- NO

HEMATURIA

- SI
- NO

OTROS SINTOMAS UROLÓGICOS

- SI
- NO

COMENTARIOS

HALLAZGOS EXPLORACIÓN
GINECOLOGICA

- NORMAL
- MASA ANEXIAL
- NÓDULO RETROCERVIX
- TABIQUE RECTO-VAGINAL
- NÓDULO EN VAGINA
- UTEROHIPERTRÓFICO

- OTROS

ECOGRAFÍA:

- NORMAL
- ENDOMETRIOMA UNILATERAL
- ENDOMETRIOMA BILATERAL
- MIOMA
- UTERO ADENOMIOTICO
- OTROS

TAMAÑO QUISTES:

- > 5 CM
- < 5 CM

TAMAÑO NÓDULOS:

- 1
- 2
- 3
- 4
- >4

CA 125

RMN

- NORMAL
- ENDOMETRIOMA
- NODULO UTEROSACROS
- NODULO RETROCERVIX
- NODULO TABIQUE
- AFECTACIÓN INTESTINAL
- AFECTACION UROLÓGICA
- OTROS

RECTOSCOPIA

- NORMAL
- IMPRONTA
- NÓDULO PENETRA
- OTROS

CISTOSCOPIA

- NORMAL
- NÓDULO VESICAL
- OTROS

UROGRAFÍA IV

- NORMAL
- URETER UNILATERAL
- URETER BILATERAL
- OTROS

ENEMA OPACO

- NORMAL
- NODULO ESTENOSIS
- OTROS

OTRAS EXPLORACIONES EXCEPCIONALES:

- RX SIMPLE ABDOM
- RX TORAX
- RENOGRAMA ISOTÓPICO
- FONDO DE OJO
- BRONCOSCOPIA
- OTRAS

COMENTARIOS:

TRATAMIENTO MEDICO

- A ORALES
- AINES
- GESTAGENOS
- ANALOGOS
- GESTRINONA
- DANAZOL
- INHIB AROMATASA
- MIRENA
- OTROS

RESULTADOS TRATAMIENTO MÉDICOS PREVIOS

- BUENA RESPUESTA
- NO RESPUESTA
- EMPEORAMIENTO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- QUISTECTOMÍA UNI
- QUISTECTOMIA BI
- QUISTECTOMÍA+ UTEROSACROS Y RETROCERVIX
- UTEROSACROS Y RETROCERVIX
- TABIQUE COMPLETO
- QUISTECTOMIAY TABIQUE
- ANEXECTOMÍA UNI
- ANEXECTOMÍA BI
- HT SIMPLE
- HT + AU
- HT + AB
- RESECCION NODULO PARED INTESTINAL
- RESECCION NODULO PARED VESICAL

- SUTURA VÍSCERA	-REANASTOMOSIS
- OTROS	-REIMPLANTACION
-	-OTRAS
RESECCIÓN INTESTINAL	
- NO	
- SI	
COLOSTOMÍA	RESOLUCION COMPLICACION VESICAL
- NO	-SONDA
- SI	-RESUTURA
LIBERACIÓN URETERAL	TIPO COMPLICACION DIGESTIVA:
- NO	-PERFORACION I DELGADO
- SI	-PERFORACION RECTOSIGMA
CISTOTOMÍA Y SUTURA	ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO:
- NO	NO
- SI	URÓLOGOS
	CIRUJANOS
	AMBOS
	OTROS
OTROS PROCEDIMIENTOS	COMENTARIOS CIRUGÍA:
VIA CIRUGÍA:	TIEMPO CIRUGÍA: MINUTOS
-LAPAROSCOPIA	POSTOPORATORIO:
-LAPAROTOMÍA	NORMAL
-RECONVERSION	COMPLICADO
MOTIVOS RECONVERSIÓN: Texto libre	TIPO COMPLICACIÓN:
	INFECCIOSA
	UROLÓGICA
	DIGESTIVA
	PUNCIONES
	HEMORRAGIA
	OTRAS
COMPLICACIONES CIRUGÍA:	REINTERVENCIÓN:
- NINGUNA	SI
- HEMORRAGIA	
- TRANSFUSIÓN	NO
- INFECCIÓN	
- HEMATOMA PELVIS	
- PERFORACIÓN INTESTINAL	
- COMPLICACION UROLÓGICA	
- COMPLICACION PUNCION	
- OTRAS	TRANSFUSIÓN:
TIPO COMPLICACION UROLÓGICA:	SI
-URETERAL	
-VESICAL	NO
RESOLUCION COMPLICACION URETER	
-CATETER	DIAS DE ESTANCIA:

COMENTARIOS POSTOPERATORIO:

RESULTADOS CIRUGÍA

- BUENA RESPUESTA
- NO RESPUESTA
- EMPEORAMIENTO
- DERIVACION
- -C-5
- -UNIDAD REPRODUCCION
- -CEP (CASOS LEVES)
- -UNIDAD DEL DOLOR
- -OTROS

COMENTARIOS:

- **ENCUESTA SATISFACCION:**

- -(EVA: VALORACIÓN POR PARTE DE LA PACIENTE DEL GRADO DE DOLOR ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA)
- -TEST DE CALIDAD DE VIDA
- SEGUIMIENTO: (6 ,12, 18, 24...MESES)

- 1º VISITA: (6 MESES)

DOLOR:

- -IGUAL
- -MAS
- -MENOS

SINTOMAS UROLOGICOS:

- -NO
- -IGUAL
- -MAS
- -MENOS

COMENTARIOS

SIGUENTES VISITAS: (IGUAL PROTOCOLO

SINTOMAS DIGESIVOS

- -NO
- -IGUAL
- -MÁS
- -MENOS

CA 125

RECIDIVA QUISTES

- -SI
- -NO

EMBARAZO:

- SI
- NO

TRATAMIENTO ACTUAL

- A ORALES
- AINES
- GESTAGENOS
- ANALOGOS
- GESTRINONA
- DANAZOL
- MIRENA
- OTROS

CAMBIO TRATAMIENTO

- SI
- NO

NUEVO TRATAMIENTO:

- A ORALES
- AINES
- GESTAGENOS
- ANALOGOS
- GESTRINONA
- DANAZOL
- MIRENA
- OTROS

UNIDAD DEL DOLOR

- SI
- NO

ANEXO 4

PLANTILLAS CONSULTA

PLANTILLA PRIMERA VISITA ENDOMETRIOSIS PROFUNDA

Edad:

Peso:

Talla:

Derivada desde:

AF:

AGO:

Fórmula genésica: GAPC

Esterilidad:

Deseo genésico:

AP:

Alergias farmacológicas:

Enfermedades médicas:

Cirugía previa endometriosis: sí/no. Especificar cirugía, año y vía de abordaje.

Otras cirugías abdomino-pélvicas previas: sí/no. Especificar cirugía y vía de abordaje.

Enfermedad actual:

Clínica actual: asintomática, dispareunia, dismenorrea, disquecia, disuria, dolor pélvico crónico, esterilidad, rectorragia, hidronefrosis, oclusión intestinal, otros.

EVA dismenorrea:

EVA dispareunia:

EVA disquecia:

EVA disuria:

EVA dolor pélvico crónico

Tratamiento médico actual: AINES, ACHO cíclico, ACHO continuo, dienogest, desogestrel, DIU Mirena, análogos de la GnRh, danazol, gestrinona, otros.

EF:

Afectación uterosacros: sí/no

Nódulo retrocervical: sí/no

Nódulo vaginal : sí/no

Útero aumentado de tamaño (semanas)

Pruebas complementarias:

ECO TV:

RMN:

TAC:

Ca 125:

FSH día 3:

Rectoscopia:

Enema opaco:

Cistoscopia:

Ecografía abdominal:

Urografía iv:

Renograma isotópico:

JC:

Indicaciones:

Tratamiento propuesto: actitud expectante, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico.

Tipo de tratamiento médico: AINES AINES, ACHO cíclico, ACHO continuo, dienogest, desogestrel, DIU Mirena, análogos de la GnRh, danazol, gestrinona, otros.

Indicación cirugía: clínica/dolor, tamaño quiste, aumento marcadores, hidronefrosis, estenosis intestinal, previo a FIV, otros.

Calidad de vida (EH30):

PLANTILLA VISITA POSTOPERATORIA ENDOMETRIOSIS PROFUNDA

Fecha cirugía:

Fecha revisión postoperatoria:

Descripción cirugía:

Hallazgos intraoperatorios: pelvis obliterada/Douglas ocluido, endometrioma, implantes endometriosis superficial, implantes endometriosis profunda, nódulo vaginal, nódulo uterosacro, nódulo tabique rectovaginal, nódulo plica, nódulo ureteral, adherencias recto, otros

Intervención: adhesiolisis, liberación de fondo de saco de Douglas, ureterolisis, quistectomía, anexectomía, ooforectomía, resección de nódulo vaginal, resección nódulo uterosacos, resección nódulo tabique rectovaginal, liberación adherencias recto, cistectomía, shaving intestinal, resección discorde intestinal, resección intestinal segmentaria, ureterolisis, resección ureteral y anastomosis, reimplante ureteral, HTAB, otros.

Vía de acceso: LSP, laparotomía, reconversión.

Tiempo quirúrgico:

Complicaciones intraoperatorias:

Hb prequirúrgica:

Hb postquirúrgica:

Transfusión intraoperatoria o postoperatoria inmediata:

Postoperatorio:

Estancia hospitalaria:

Complicaciones postoperatorias: ninguna, fiebre ($T^a > 37,8^{\circ}\text{C}$), íleo paralítico, hemorragia, ITU, infección herida quirúrgica, dehiscencia anastomosis, retención urinaria, fístula ureteral, fístula rectovaginal, otras.

Reintervención postoperatorio:

Evolución tras cirugía:

Analgesia requerida: analgésicos no opioides, analgésicos opioides débiles.

Tratamiento médico endometriosis: AINES AINES, ACHO cíclico, ACHO continuo, dienogest, desogestrel, DIU Mirena, análogos de la GnRh, danazol, gestrinona, otros.

PLANTILLA VISITAS SUCESIVAS ENDOMETRIOSIS PROFUNDA

EVA dismenorrea:

EVA dispareunia:

EVA disquecia:

EVA disuria:

EVA dolor pélvico crónico:

Calidad de vida (EH30):

Tratamiento médico: AINES, ACHO, gestágenos, análogos de la GnRh, otros.

Recidiva: sí/no

Gestación: sí/no

FSH (día 3):

Nueva cirugía: sí/no.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, Cicco Nardone F de, Cicco Nardone C de, C Jenkinson, Kennedy SH, Zondervan KT on behalf of the World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility* 2011; 96:366-73.
- 2 Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13:395-404.
- 3 Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005; 84:1366.
- 4 Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1759.
- 5 Laufer MR. Premenarcheal endometriosis without an associated obstructive anomaly: Presentation, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2000; 74:S15.
- 6 Goldstein DP, deCholnoky C, Leventhal JM, Emans SJ. New insights into the old problem of chronic pelvic pain. *J Pediatr Surg* 1979; 14:675.
- 7 Yamamoto K, Mitsuhashi Y, Takaie T, et al. Tubal endometriosis diagnosed within one month after menarche: a case report. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181:385.
- 8 Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:983.
- 9 Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1982; 27:156.
- 10 Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160:784.
- 11 Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, et al. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:534.e1.
- 12 Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:965.
- 13 Sampson, J.A.: their Perforating hemorrhagic (chocolate) cyst of the ovary, their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type. *Arch. Surg.*, 3: 245, 1921.)
- 14 Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14:422–469.
- 15 Schenken RS. Pathogenesis. In: *Endometriosis: Contemporary Concepts in Clinical Management*, Schenken RS (Ed), JB Lippincott Company, Philadelphia 1989. p.1.
- 16 Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360:268.
- 17 Burney R. O. & Giudice, L. C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 98, (3) 511–519 (2012).
- 18 Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69:412..

- 19 Figueira PG , Abrão MS , Krikun G , Taylor HS . Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. Departamen de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar; 1221:10-7.
- 20 Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis..*Mol Hum Reprod.* 2014 Jul; 20(7):591-8. Epub 2014 Mar 27.
- 21 Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6:33.
- 22 Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, et al. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56:45.
- 23 Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994; 159:7.
- 24 Witz CA. Interleukin-6: another piece of the endometriosis-cytokine puzzle. *Fertil Steril* 2000; 73:212.
- 25 Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1.
- 26 Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:861.
- 27 Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:1.
- 28 Eyster KM, Klinkova O, Kennedy V, Hansen KA. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2007; 88:1505.
- 29 Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17:2715.
- 30 Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6:37.
- 31 Campbell IG, Thomas EJ. Endometriosis: candidate genes. *Hum Reprod Update* 2001; 7:15.
- 32 Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 Suppl 1:44.
- 33 Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327.
- 34 Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, et al. Estrogen receptor alpha dinucleotide repeat and cytochrome P450c17alpha gene polymorphisms are associated with susceptibility to endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:567.
- 35 Kennedy S. Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Semin Reprod Med* 2003; 21:111.

- 36 Bedaiwy MA, Falcone T, Mascha EJ, Casper RF. Genetic polymorphism in the fibrinolytic system and endometriosis. *Obstet Gynecol* 2006; 108:162.
- 37 Nyholt DR, Low SK, Anderson CA, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44:1355.
- 38 Donnez J¹, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis *Hum Reprod*. 1998 Jun;13(6):1686-90.
- 39 Rocha AL¹, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstetrics and Gynecology International* Volume 2013, Article ID 859619, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/859619>
- 40 Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 86:298.
- 41 Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67:335.
- 42 Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:23.
- 43 Redwine DB. Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertil Steril* 2002; 77:288.
- 44 Dwivedi AJ, Agrawal SN, Silva YJ. Abdominal wall endometriomas. *Dig Dis Sci* 2002; 47:456.
- 45 Marinis A, Vassiliou J, Kannas D, et al. Endometriosis mimicking soft tissue tumors: diagnosis and treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27:168.
- 46 Zhao X, Lang J, Leng J, et al. Abdominal wall endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90:218.
- 47 Blanco RG, Parithivel VS, Shah AK, et al. Abdominal wall endometriomas. *Am J Surg* 2003; 185:596.
- 48 Minaglia S, Mishell DR Jr, Ballard CA. Incisional endometriomas after Cesarean section: a case series. *J Reprod Med* 2007; 52:630.
- 49 Horton JD, Dezee KJ, Ahnfeldt EP, Wagner M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg* 2008; 196:207.
- 50 Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:241.
- 51 Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154.
- 52 Muzii L, Bianchi A, Bellati F, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril* 2007; 87:362.
- 53 Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol* 2002; 84:280.

- 54 Czernobilsky B, Morris WJ. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet Gynecol* 1979; 53:318.
- 55 Ogawa S, Kaku T, Amada S, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000; 77:298.
- 56 Seidman JD. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:1.
- 57 Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997; 30:249.
- 58 Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril* 2008; 89:538.
- 59 Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29:400.
- 60 Engemise S, Gordon C, Konje JC. Endometriosis. *BMJ* 2010; 340:c2168.
- 61 Korom S¹, Canyurt H, Missbach A, Schneiter D, Kurrer MO, Haller U, Keller PJ, Furrer M, Weder W. Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Oct;128(4):502-8.
- 62 Duyos I¹, López-Carrasco A², Hernández A², Zapardiel I², de Santiago J². Management of thoracic endometriosis: single institution experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jul;178:56-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.026. Epub 2014 Apr 12.
- 63 Duke R, P Fawcett, Booth J, recurrente hemorragia subaracnoidea debido a la endometriosis. *Neurología* 1995; 45:1000-1002
- 64 Thibodeau LL, Prioleau GR, Manuelidis EE, Merino MJ, Heafner MD. Cerebral endometriosis: case report. *J Neurosurg* 1987; 66:609 –610 [CrossRef] [Medline]
- 65 Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. *BJOG* 2008; 115:1392.
- 66 Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:649.
- 67 Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65:299.
- 68 Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod* 2001; 16:2668.
- 69 Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:767.
- 70 Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, et al. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64:830.
- 71 Arrieta Bretón S¹, López Carrasco A, Hernández Gutiérrez A, Rodríguez González R, de Santiago García J. Complete loss of unilateral renal function secondary to endometriosis: a

report of three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Nov;171(1):132-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.022. Epub 2013 Aug 19.

72 Ballard K, Lane H, Hudelist G, et al. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2010; 94:20.

73 Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:719.

74 Porpora MG, Koninckx PR, Piazzze J, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:429.

75 Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55:759.

76 Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008; 90:247.

77 Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC. The progesterone receptor coactivator Hic-5 is involved in the pathophysiology of endometriosis. *Endocrinology* 2009; 150:3863.

78 Hornstein MD, Barbieri RL, McShane PM. Effects of previous ovarian surgery on the follicular response to ovulation induction in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med* 1989; 34:277.

79 Toya M, Saito H, Ohta N, et al. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 73:344.

80 Pal L, Shifren JL, Isaacson KB, et al. Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15:27.

81 Weed JC, Ray JE. Endometriosis of the bowel. *Obstet Gynecol* 1987; 69:727.

82 Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999; 72:310.

83 Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:747.

84 Pereira RM, Zanatta A, Preti CD, et al. Should the gynecologist perform laparoscopic bowel resection to treat endometriosis? Results over 7 years in 168 patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:472.

85 Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011; 17:311.

86 Khong SY, Bignardi T, Luscombe G, Lam A. Is pouch of Douglas obliteration a marker of bowel endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18:333.

87 Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:375.

88 Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70:1101.

- 89 Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, et al. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45:630.
- 90 Bennett GL, Slywotzky CM, Cantera M, Hecht EM. Unusual manifestations and complications of endometriosis--spectrum of imaging findings: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:WS34.
- 91 Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, et al. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22:3092.
- 92 Savelli L, Manuzzi L, Pollastri P, et al. Diagnostic accuracy and potential limitations of transvaginal sonography for bladder endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:595.
- 93 Holland TK, Yazbek J, Cutner A, et al. Value of transvaginal ultrasound in assessing severity of pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:241.
- 94 Hudelist G, English J, Thomas AE, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:257.
- 95 Al-Khawaja M, Tan PH, MacLennan GT, et al. Ureteral endometriosis: clinicopathological and immunohistochemical study of 7 cases. *Hum Pathol* 2008; 39:954.
- 96 Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril* 2008; 89:1632.
- 97 Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004; 111:1204.
- 98 Martin DC, et al. Increased histologic confirmation of endometriosis. *J Gynecologic Surg* 1990; 6:275.
- 99 Pardanani S, Barbieri RL. The gold standard for the surgical diagnosis of endometriosis: visual findings or biopsy results? *J Gynecological Techniques* 1998; 4:121.
- 100 Balasch J, Creus M, Fábregues F, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11:387.
- 101 Murphy AA, Green WR, Bobbie D, et al. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986; 46:522.
- 102 Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67:817.
- 103 Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, et al. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003; 18:760.
- 104 D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21:243.
- 105 Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62:696.

- 106 Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82:878.
- 107 Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:1070.
- 108 Pisanu A, Deplano D, Angioni S, et al. Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16:648.
- 109 Brosens IA, Fusi L, Brosens JJ. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. *Fertil Steril* 2009; 92:1243.
- 110 Faucheron JL, Pasquier D, Voirin D. Endometriosis of the vermiform appendix as an exceptional cause of acute perforated appendicitis during pregnancy. *Colorectal Dis* 2008; 10:518.
- 111 Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2009; 24:2341.
- 112 Matalliotakis I, Cakmak H, Dermizaki D, et al. Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24:194.
- 113 Matorras R, Rodríguez F, Gutierrez de Terán G, et al. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77:101.
- 114 Hadfield RM, Lain SJ, Raynes-Greenow CH, et al. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. *Hum Reprod* 2009; 24:2348.
- 115 Fernando S, Breheny S, Jaques AM, et al. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009; 91:325.
- 116 Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:363.
- 117 Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:385.
- 118 Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjänen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83:100.
- 119 Steed H, Chapman W, Laframboise S. Endometriosis-associated ovarian cancer: a clinicopathologic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26:709.
- 120 Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5:965.
- 121 Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90:1583.

- 122 Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ* 1993; 306:182.
- 123 Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991; 6:1404.
- 124 Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Risk factors for endometrioid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol* 1989; 18:108.
- 125 Buttram VC Jr. Cyclic use of combination oral contraceptives and the severity of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 31:347.
- 126 Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ 3rd. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38:667.
- 127 Kirshon B, Poindexter AN 3rd. Contraception: a risk factor for endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 71:829.
- 128 Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6:544.
- 129 Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:451.
- 130 Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, et al. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93:2150.
- 131 Telimaa S, Puolakka J, Rönberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:13.
- 132 Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril* 1982; 37:737.
- 133 Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000068.
- 134 Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD008475.
- 135 Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000155.
- 136 Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:323.
- 137 Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD002122.
- 138 Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006; 21:248.
- 139 Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997; 68:393.

- 140 Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, et al. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006; 85:314.
- 141 Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:396.
- 142 Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:1993.
- 143 Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011; 95:492.
- 144 Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25:633.
- 145 Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006; 85:1307.
- 146 Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K, et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6:293.
- 147 Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84:300.
- 148 Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet*. 2001;358(9295):1793–1803.
- 149 Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, et al. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Reprod Sci*. 2014;21:363–371.
- 150 Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400–412.
- 151 Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:373–388.
- 152 Schaff EA. Mifepristone: ten years later. *Contraception*. 2010;81:1–7.
- 153 Im A, Appleman LJ. Mifepristone: pharmacology and clinical impact in reproductive medicine, endocrinology and oncology. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:481–488.
- 154 Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409–420.
- 155 Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366:421–432.
- 156 Bulun SE. Mechanism of disease. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268–279.

- 157 Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1118–1122.
- 158 Hornung D, Ryan IP, Chao VA, Vigne JL, Schriock ED, Taylor RN. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1621–1628.
- 159 Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18:682–702.
- 160 Jia SZ, JH Leng, JH Shi, dom PR, Lang JH. Salud en relación con la calidad de vida en mujeres con endometriosis : una revisión sistemática. *J Res ovario.* 2012 Oct 18; 5 (1): 29. doi: 10.1186/1757-2215-5-29.
- 161 Friedl F¹, Riedl D, Fessler S, Wildt L, Walter M, Richter R, Schüßler G, Böttcher B. Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jun 26. [Epub ahead of print]
- 162 Simoens S, Dunselman G, C Dirksen, Hummelshoj L, un bokor, que Brandes, Brodsky V, Canis M, GL Colombo, DeLeire T, T Falcone, Graham B, G Halis, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, P Vigano, Wullschlegel M, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centers. *Reprod Hum.* de mayo de 2012; 27 (5) :1292-9. Epub 2012 Mar 14.
- 163 Jadoul P, Feyaerts A, Squifflet J, Donnez J. Combined laparoscopic and vaginal approach for nephrectomy, ureterectomy, and removal of a large rectovaginal endometriotic nodule causing loss of renal function. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2007;14:256–9.
- 164 Donnez J, Jadoul P, Squifflet J. Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal and often misdiagnosed retrocervical endometriosis. In: Donnez J, editor. *Atlas of operative laparoscopy and hysteroscopy.* London: Informa Healthcare; 2007. p. 77–83.
- 165 Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Importance of retroperitoneal ureteric evaluation in cases of deep infiltrating endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2008;15:435–9.
- 166 Antonelli A, Simeone C, Zani D, et al. Clinical aspects and surgical treatment of urinary tract endometriosis: our experience with 31 cases. *European Urology* 2006;49:1093–7.
- 167 Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, Fontana E, Frontino G, Fedele L. Pelvic endometriosis and hydroureteronephrosis. *Fertility and Sterility* 2010;93: 1741–4.
- 168 Pugliese JM, Peterson AC, Philbrick Jr JH, Allen Jr RC. Ureteral endometriosis in patients after total abdominal hysterectomy: presentation and diagnosis: a case series. *Urology* 2006;67(622):e13–5.
- 169 Al-Khawaja M, Tan PH, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Ureteral endometriosis: clinicopathological and immunohistochemical study of 7 cases. *Human Pathology* 2008;39:954–9.
- 170 Perez-Utrilla M, Aguilera Baza'n A, Alonso Dorrego JM, et al. Urinary tract endometriosis: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Urology* 2009;73: 47–51.

- 171 Gupta SS, Singh O, Shukla S, Mathur RK. Rare case of ureteral endometriosis presenting as hydronephritic kidney. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2011;22(1):130–3.
- 172 Seracchioli R, Manuzzi L, Mabrouk M, et al. A multidisciplinary, minimally invasive approach for complicated deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility* 2010; 93(1007): e 1–3.
- 173 Recomendaciones generales en la coordinación multisectorial e interinstitucional. Guía de Atención a Mujeres con Endometriosis del Sistema Nacional de Salud. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD CENTRO DE PUBLICACIONES. Paseo del Prado, 18 - 28014 MADRID NIPO: 680-13-027-6, 2013. Pag. 59.
- 174 Horton J, DeZee K, Ahnfeldt E, Wagner M. Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg*. 2008;196:207–12.
- 175 Redwine DB. Was Sampson Wrong?. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):686-93.
- 176 JANI R. JENSEN, MD and CHARLES C. CODDINGTON, III, MD Division of Reproductive Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. Evolving Spectrum: The Pathogenesis of Endometriosis. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY* Volume 53, Number 2, 379–388. 2010.
- 177 Gunes M, Kayikcioglu F, Ozturkoglu E, Haberal A. Incisional endometriosis after cesarean section, episiotomy and other gynecologic procedures.
- 178 Dadhwal V, Deka D, Mathur S, Kaushal S, Sharma AK, Mittal S. Vaginal polypoid endometriosis simulating neoplasia in a young woman. *J LowGenit Tract Dis*. 2012;16(3):318–21.
- 179 Sergent F, Baron M, Le Cornec JB, Scotté M, Mace P, Marpeau L. Transformation maligne d'une endométirose pariétale [Malignant transformation of abdominal wall endometriosis: a new case report]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(2):186–90.
- 180 Veda P, Srinivasaiah M. Incisional endometriosis: diagnosed by fine needle aspiration cytology. *J Lab Phys*. 2010;2(2):117–20.
- 181 Nissotakis C, Zouros E, Revelos K, Sakorafas GH. Abdominal wall endometrioma: a case report and review of the literature. *AORN J*. 2010;91(6):730–42.
- 182 Nirula R, Greaney GC. Incisional endometriosis: an underappreciated diagnosis in general surgery. *J Am Coll Surg*. 2000;190:404–7.
- 183 Corrêa G, Pina L, Korkes H, Guazzelli T, Kenj G, Toledo A. Scar endometrioma following obstetric surgical incisions: retrospective study on 33 cases and review of literature. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(5):270–7.
- 184 Scholefield HJ, Sajjad Y, Morgan PR. Cutaneous endometriosis and its association with caesarean section and gynaecological procedures. *J Obstet Gynaecol*. 2002;22:553–4.
- 185 Hensen JH, Van Breda Vriesman AC, Puylaert JB. Abdominal wall endometriosis: clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(3):616–20.
- 186 Jan-Hein J. Hensen1 Adriaan C. Van Breda Vriesman2 Julien B. C. M. Puylaert1. Abdominal Wall Endometriosis: Clinical Presentation and Imaging Features with Emphasis on Sonography. *AJR*:186, March 2006.

- 187 Simsir A, Thorner K, Waisman J, et al. Endometriosis in abdominal scars: a report of three cases diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Am Surg.* 2001;67:984–6.
- 188 Wasfie T, Gomez E, Seon S, Zado B. Abdominal wall endometrioma after cesarean section: a preventable complication. *Int Surg.* 2002;87:175–7.
- 189 Bulun SE, Sharda G, Rink J, Sharma S, Simpson ER. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1273–1277.
- 190 Colette S, Lousse JC, Defrère S, et al. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24:2133–2141.
- 191 Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: Mechanisms of action and clinical applications. *Human Reprod Update.* 2005;11:293–307.
- 192 Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486). *Fertil Steril.* 1996;65:23–28.
- 193 Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:1151–1156.
- 194 Chwalisz K, Mattia-Goldberg C, Elger W, Edmonds A. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril.* 2004;82:S83–S84.
- 195 Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, et al. Tumor necrosis factor- α promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:824–9.
- 196 Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002;78:665–78.
- 197 Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001;76:223–31.
- 198 Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426–31.
- 199 Koninckx PR¹, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF- α treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2008 Sep;23(9):2017–23. doi: 10.1093/humrep/den177. Epub 2008 Jun 12.
- 200 Lu D¹, Song H, Shi G. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3:CD008088. doi: 10.1002/14651858.CD008088.pub3.
- 201 Ricci AG¹, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. *Reprod Sci.* 2011 Jul;18(7):614–22. doi: 10.1177/ 19337191 1039 5406. Epub 2011 Jan 25.

- 202 Soysal D¹, Kızıldağ S², Saatlı B¹, Posacı C¹, Soysal S³, Koyuncuoğlu M⁴, Doğan Ö¹. A novel angiogenesis inhibitor bevacizumab induces apoptosis in the rat endometriosis model. *Balkan J Med Genet*. 2015 Apr 10;17(2):73-80. doi: 10.2478/bjmg-2014-0077. eCollection 2014.
- 203 Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788–1795.
- 204 Delgado-Rosas F¹, Gómez R, Ferrero H, Gaytan F, Garcia-Velasco J, Simón C, Pellicer A. The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction*. 2011 Nov;142(5):745-55. doi: 10.1530/REP-11-0223. Epub 2011 Aug 23.
- 205 Ercan CM¹, Kayaalp O, Cengiz M, Keskin U, Yumusak N, Aydoğan U, İde T, Ergun A. Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 May;291(5):1103-11. doi: 10.1007/s00404-014-3524-x. Epub 2014 Nov 4.
- 206 Hamid AM¹, Madkour WA, Moawad A, Elzaher MA, Roberts MP. Does cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Oct;290(4):677-82. doi: 10.1007/s00404-014-3242-4. Epub 2014 Apr 20.
- 207 Becker CM, Sampson DA, Rupnick MA, et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril*. 2005;84(suppl 2):1144–1155.
- 208 Wang N¹, Liu B¹, Liang L¹, Wu Y¹, Xie H¹, Huang J¹, Guo X¹, Tan J¹, Zhan X¹, Liu Y², Wang L², Ke P¹. Antiangiogenesis therapy of endometriosis using PAMAM as a gene vector in a noninvasive animal model. *Biomed Res Int*. 2014;2014:546479. doi: 10.1155/2014/546479. Epub 2014 Jun 24.
- 209 Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 2001;16:561–566.
- 210 Cho S, Park SH, Choi YS, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium and ovarian endometriotic tissue in women with severe endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69:93–100.
211. KE Nnoaham, L Hummelshoj, P Webster, T d'Hooghe, F de Cicco Nardone, C de Cicco Nardone, C Jenkinson, SH Kennedy, KT Zondervan on behalf of the World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility* 2011; 96:366-73
- 212 Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 258-64.
- 213 Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. *Qual life Res* 2004; 13:695-704.
- 214 Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G et al. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc*. 2012; 26:2029-45.

- 215 Nieboer TE, Hendriks JC. Bongers MI , ME Vierhout , Kluivers KB. Quality of life after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012; 119: 85-91.
- 216 Kossi J, Setälä M, Mäkinen J , P Harkki , Luostarinen M. Quality of life and sexual function 1 year after laparoscopic rectosigmoid resection for endometriosis. *Colorectal. Dis.* 2012; 5:102-8.
- 217 Lukic A, Di Properzio M, De Carlo S, Nobili F, Schimberni M, Bianchi P, Prestigiacomo C, Moscarini M, Caserta D. Quality of sex life in endometriosis patients with deep dyspareunia before and after laparoscopic treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Aug 6. [Epub ahead of print].